

UNIVERSITE DE LIEGE

Faculté de Médecine

★

Clinique oto-rhino-laryngologique
Institut Léon Frédéricq - Laboratoire de Biochimie

★

Contribution à l'étude de l'activité sécrétoire de la muqueuse nasale

Caractères de perméabilité de l'épithélium

Composition chimique du mucus

Le mécanisme de sa formation dans les conditions normales
et au cours des hypersécrétions paroxystiques

par

J e a n M E L O N

Docteur en Médecine
Chef de Travaux

★

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade d'Agrégé
de l'Enseignement supérieur

★

LES PUBLICATIONS « ACTA MEDICA BELGICA »

43, rue des Champs-Élysées
BRUXELLES 5

1967

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA
UNIVERSITÉ DE LIÈGE

Faculté de Médecine



Clinique oto-rhino-laryngologique
Institut Léon Frédéricq - Laboratoire de Biochimie



Contribution à l'étude de l'activité sécrétoire de la muqueuse nasale

Caractères de perméabilité de l'épithélium

Composition chimique du mucus

**Le mécanisme de sa formation dans les conditions normales
et au cours des hypersécrétions paroxystiques**

par

J e a n M E L O N

Docteur en Médecine
Chef de Travaux



Thèse présentée en vue de l'obtention du grade d'Agrégé
de l'Enseignement supérieur



LES PUBLICATIONS « ACTA MEDICA BELGICA »

43, rue des Champs-Élysées
BRUXELLES 5

1967

Dépôt légal n° D/1967/0480/16



*Tous droits de traduction,
d'adaptation et de reproduction par tous procédés,
y compris la photographie et les microfilms,
réservés pour tous pays*



1967 by « Acta Medica Belgica »



(Printed in Belgium)

UNIVERSITE DE LIEGE

Faculté de Médecine

Le présent mémoire peut être livré à l'impression.

Liège, le 21 mars 1966

Le Secrétaire de la Faculté,

(s) D. HONORE

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

(s) M. WELSCH

Le Secrétaire du Jury,

(s) A. REGINSTER

Article 6 de l'arrêté royal du 10 mars 1931 appliquant la loi du 21 mai 1929 sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires :

« En aucun cas, les opinions de l'auteur ne peuvent être considérées, par le fait de l'autorisation d'impression de la dissertation, comme étant celles du Jury ou de l'Université. »



Digitized by the Internet Archive
in 2026

C'est pour nous un agréable devoir de remercier tous les professeurs de la Faculté de Médecine qui ont assuré notre formation scientifique et médicale et qui ont ainsi participé largement à l'accomplissement du présent travail.

Dès le début de notre activité comme assistant universitaire, nous avons eu le privilège de la sympathie agissante du professeur J. Lecomte qui nous a confié le programme de nos premiers travaux expérimentaux et en a surveillé la réalisation. Il nous a communiqué son enthousiasme pour la Recherche et nous en a enseigné la rigueur et les principes fondamentaux. Souvent, nous avons fait appel à son jugement et à ses connaissances étendues. Il nous a toujours accueilli avec bienveillance, nous prodiguant des conseils constructifs et des critiques judicieuses. Qu'il sache combien nous apprécions son aide et combien grande est notre dette à son égard.

Notre profonde gratitude va également à notre Maître, le professeur A. Ledoux qui nous a honoré de sa confiance. Dès son accession à la Chaire d'Oto-rhino-laryngologie, il nous a engagé résolument à la poursuite de nos travaux et n'a ménagé aucun de ses efforts pour nous doter de l'équipement indispensable. Ses conseils éclairés, ses avis compétents nous ont guidé. Il nous a accordé, en toutes occasions, la liberté nécessaire à la réalisation de nos recherches et nous a prêté son précieux concours lors de la rédaction de ce mémoire. Mieux que des remerciements, nous lui adressons la promesse d'une collaboration sans réserve.

Le professeur M. Fiorkin a bien voulu nous ouvrir, toutes grandes, les portes de son laboratoire. Parmi les nombreuses équipes de chercheurs, nous y avons bénéficié du rayonnement de son éminente personnalité ainsi que d'une constante sollicitude. Nous lui exprimons notre vive reconnaissance.

Le professeur E. Schoffeniels nous a initié aux méthodes de la Biochimie moderne. Sans son dynamisme, son esprit critique, son intelligence féconde, notre travail n'aurait pu être mené à bonne fin. Non seulement son amitié sincère nous a encouragé, ses conseils judicieux nous ont aidé, mais encore il a consacré beaucoup de son temps afin de guider l'évolution de nos travaux. Qu'il trouve ici le témoignage de notre affectueuse reconnaissance.

Le concours du laboratoire du professeur E. Betz nous fut maintes fois nécessaire : jamais il ne fut ménagé.

La participation des professeurs M. Gerebtzoff, Ch. Jeuniaux et J. Salmon, de M^{mes} G. Duchateau et M. Gilles-Baillien, de M. Lennes, à certains de nos travaux nous fut des plus précieuses. Nous sommes heureux de pouvoir les en remercier.

A la Commission administrative du Patrimoine de notre Université et spécialement à son Recteur-Président, le professeur M. Dubuisson, nous exprimons notre vive gratitude pour l'aide matérielle qu'ils nous ont accordée.

Nous adressons également nos remerciements au Docteur Hennebert, rédacteur en chef des *Acta Oto-rhino-laryngologica Belgica*, qui a bien voulu se charger de la publication du mémoire.

Bon nombre de nos amis assistants à la Clinique Oto-rhino-laryngologique, des membres du personnel hospitalier et des malades consultants se sont volontairement prêtés à nos expériences. Pour cette aide précieuse, nous les remercions très cordialement.

PLAN DU TRAVAIL

Introduction.

PREMIERE PARTIE :

Etude des caractères de perméabilité de l'épithélium respiratoire

Chapitre premier. — *Matériel biologique et dispositif expérimental.*

- I. Choix du matériel biologique.
 - II. Méthode de prélèvement de la muqueuse respiratoire.
 - A. Dissection de la muqueuse nasale du porc.
 - B. Dissection de la muqueuse nasale et de la trachée du lapin et du cobaye.
 - C. Dissection des polypes nasaux humains.
 - III. Histologie de la préparation.
 - A. Epithélium superficiel.
 - B. Glandes du chorion.
 - IV. Dispositif expérimental.
- Discussion.
- Conclusions.

Chapitre II. — *Les potentiels bioélectriques de l'épithélium respiratoire. Mise en évidence des caractères de perméabilité passive de l'épithélium.*

- I. Etude des potentiels bioélectriques de l'épithélium nasal du porc.
 - A. La différence de potentiel.
 - B. Caractères de perméabilité passive.
 - a) Face muqueuse de l'épithélium.
 - b) Face séreuse de l'épithélium.

Discussion.

- II. Etude des potentiels bioélectriques de l'épithélium nasal et trachéal du lapin et du cobaye ainsi que de l'épithélium nasal humain.

Conclusions.

Chapitre III. — *Echanges de matière à travers l'épithélium respiratoire. Mesure des flux de sodium, de potassium et de chlore.*

- I. Considérations théoriques.
- II. Méthodes.
- III. Résultats :
 1. Flux de sodium.

2. Flux de potassium.
3. Flux de chlore.

Discussion.

Conclusions.

Conclusions de la première partie.

DEUXIEME PARTIE :

Etude de la composition chimique du mucus nasal

Chapitre IV. — *La composition chimique du mucus nasal normal.*

I. Les données de la littérature.

II. Matériel et méthodes.

III. La composition inorganique du mucus nasal.

A. Conditions expérimentales.

B. Résultats :

- a) Composition inorganique de la sécrétion prélevée chez des sujets normaux respirant par voie nasale au cours du prélèvement.
- b) Composition inorganique de la sécrétion prélevée chez des sujets normaux respirant par voie buccale au cours du prélèvement.

C. Discussion.

IV. La composition organique du mucus nasal.

A. Conditions expérimentales.

B. Résultats :

- a) Concentration en mucine.
- b) Concentration en acides aminés et en protéines.
- c) Poids sec.

C. Discussion.

Conclusions.

Chapitre V. — *Le contrôle nerveux de la sécrétion nasale. Effets de l'acétylcholine, de l'adrénaline, de la noradrénaline et de quelques antimétabolites du système nerveux autonome sur la composition chimique du mucus nasal.*

I. Les données de la littérature.

II. Matériel et méthodes.

III. Résultats :

A. Action de l'acétylcholine et de quelques antimétabolites du système parasympathique.

1. Acétylcholine, pilocarpine, prostigmine.
2. Atropine.

B. Action de l'adrénaline et de la noradrénaline.

Discussion.

Conclusions.

Chapitre VI. — *La composition chimique du mucus nasal au cours de la crise de coryza spasmodique. Etude pathogénique de la crise.*

I. Les données de la littérature.

II. Conditions expérimentales.

Groupe I (patients atteints d'érithisme nasal d'origine exogène).

Groupe II (patients atteints de rhinobronchite apériodique d'origine allergique).

Groupe III (patients atteints de rhinite pollinique).

III. Résultats :

A. Action propre de la pantocaïne et du doxergan sur la muqueuse nasale saine.

B. Caractères de la crise de coryza provoquée chez les sujets du groupe I.

C. Caractères de la crise de coryza provoquée chez les sujets du groupe II.

D. Caractères de la crise de coryza d'origine allergique provoquée chez les sujets du groupe III.

E. Caractères de la crise nasale d'origine histaminique, provoquée chez les sujets du groupe III.

Discussion.

Conclusions.

Conclusions de la deuxième partie.

Considérations générales.

Résumé.

Bibliographie.

Appendice : tableaux.

INTRODUCTION

Parmi les diverses activités de la muqueuse respiratoire, la sécrétion du mucus est d'une importance indiscutablement primordiale. Elle assure l'humidification de l'air inhalé et conditionne ainsi le bon fonctionnement des échanges gazeux pulmonaires, de l'olfaction, de la phonation et accessoirement de la déglutition. Elle fournit également un milieu adéquat au battement ciliaire ; avec ce dernier, elle participe au dépoussiérage du courant aérien.

Le processus d'évaporation qui, à partir de la couche de mucus, tend à saturer l'air inhalé est particulièrement intense à l'étage nasal. En dépit de la hausse thermique (jusqu'à 34°C) qui élève localement la pression de vapeur saturante, l'humidité relative de l'air oropharyngé dépasse 90 %. Elle atteint 100 % au niveau des poumons (Cole, 1953 a). Cette saturation maintient à la surface des alvéoles, une mince couche aqueuse nécessaire aux échanges normaux d'O₂ et de CO₂.

Le mouvement ciliaire qui intervient si efficacement pour assurer le drainage de la surface épithéliale ne peut s'effectuer correctement que dans la mesure où la couche de mucus présente une viscosité et une épaisseur normales. Cette couche semble bien formée de deux parties distinctes : une partie profonde dont la faible viscosité facilite le battement des cils qui s'y trouvent immergés presque complètement ; une partie superficielle beaucoup plus visqueuse reposant sur la pointe des cils et mobilisée par eux (Lucas et Douglas, 1934 ; Dalhamn, 1956). Lorsque la viscosité du mucus est anormalement élevée, les forces de friction des cils au contact de la couche muqueuse augmentent considérablement et le mouvement ciliaire se ralentit ou s'arrête. A un degré plus marqué, les structures ciliaires subissent une altération définitive (Proetz, 1953). Lorsque, au contraire, la viscosité du mucus diminue ou que son volume augmente, le battement des cils devient moins efficace voire inopérant.

Le mucus participe également à la protection de la muqueuse respiratoire et du parenchyme pulmonaire contre les nombreuses particules en suspension dans l'air. Il retient la majorité des particules à sa

surface et les empêche d'entrer en contact avec les cellules épithéliales. Il constitue donc un tapis transporteur dont l'évacuation est assurée par le battement ciliaire. Vis-à-vis de certains germes, il présente d'ailleurs un pouvoir bactéricide ou bactériostatique dont l'origine est encore discutée (Chevance, 1958).

Il est indispensable à la perception olfactive. Il favorise la rétention des particules odorantes, protège les éléments nerveux de l'épithélium et constitue, à la surface de ce dernier, une phase aqueuse nécessaire à la stimulation sensorielle.

La phonation exige également une humidification adéquate de l'air inhalé. En effet, l'épithélium laryngé est très vulnérable à la dessiccation. Celle-ci entraîne la formation de croûtes qui gênent la vibration et l'accolement des cordes vocales. L'épithélium est alors traumatisé : il s'épaissit et s'ulcère. Une réaction inflammatoire se développe dans les tissus sous-jacents et détermine une hypotonie du muscle vocal. L'hypercontraction compensatoire des autres muscles laryngés, nécessitée par l'insuffisance phonatoire, est à son tour une source de dysphonie.

Le mucus sécrété dans les voies respiratoires supérieures et inférieures est déplacé vers le pharynx où il se mélange à la sécrétion locale et à la salive ; il participe ainsi à l'humidification des parois pharyngées et favorise la déglutition des aliments.

L'origine du mucus est encore très controversée.

Les anciens pensaient qu'il provenait de l'endocrâne par l'intermédiaire de la lame criblée. Cette conception prévalut pendant plus de 2.000 ans jusqu'à la description histologique, à partir du XVII^e siècle, des structures glandulaires de la muqueuse : cellules caliciformes de l'épithélium superficiel et glandes séromuqueuses du chorion (Leeuwenhoek, Ruysch, Schneider, Stenon, Fallope, etc.)^{*}.

Les auteurs modernes s'accordent à penser que la participation des cellules caliciformes à la formation du mucus est relativement faible à côté de l'activité glandulaire proprement dite. Cette opinion est justifiée principalement par l'étude histologique de la muqueuse nasale de patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren caractérisé par une absence presque totale de sécrétion sur toute l'étendue des voies respiratoires supérieures : on observe de sévères altérations des glandes intramuqueuses, mais un accroissement très important du nombre des cellules caliciformes dont l'activité sécrétoire s'avère incapable de

^{*} Voir WRIGHT Jonathan: *A history of laryngology and rhinology*, Lea and Febiger, 1914, p. 48.

suppléer à la carence glandulaire. Par contre, la disparition des cellules caliciformes mise en évidence au cours de certains états pathologiques caractérisés par une métaplasie épidermoïde de l'épithélium superficiel ne s'accompagne d'aucune modification notable du volume sécrétoire (Brouet et Chrétien, 1956).

Plus discuté est le rôle respectif des cellules mucipares et séreuses des glandes du chorion. On distingue généralement deux types de sécrétions : l'une visqueuse riche en mucine, l'autre séreuse, composée principalement d'eau et d'éléments inorganiques. Certains auteurs cependant, tels Policard et Galy (1945), Brouet et Chrétien (1956) soutiennent que la différenciation fonctionnelle entre les deux types de cellules est très théorique et qu'il est difficile de décrire séparément les éléments muqueux et séreux, toutes les transitions existant entre les deux formes. Les colorations simultanées par les colorants usuels et les colorants électifs du mucus montreraient que l'aspect apparemment séreux de certaines cellules n'implique nullement qu'elles ne soient capables que de cette seule fonction. Certaines d'entre elles, en effet, fixeraient la leucofuschine ou le mucicarmin ; d'autre part, celles qui ne fixent aucun des colorants du mucus apparaîtraient pratiquement toujours à un stade de repos sécrétoire. Or, ces aspects existeraient même lors d'une sécrétion séreuse abondante. Par contre, on n'observerait jamais de multiplication des éléments glandulaires du type séreux, ni de signe d'hyperactivité de ces éléments, qui permettent de leur attribuer une participation à l'augmentation du volume sécrétoire. Au contraire, au fur et à mesure que la rhinorrhée augmente, il semblerait exister une mutation des éléments séreux vers le type muqueux. En bref, les cellules séreuses représenteraient un stade de repos sécrétoire en même temps qu'un élément de réserve.

A la suite des écrits de Sternberg (1927) une controverse, encore d'actualité, est née au sujet du rôle joué par l'épithélium superficiel dans la formation du mucus. Nombre d'auteurs (Swindel, Florey, St. Clair Thomson, Négus, Policard et Galy, Guillermin et Badré) considèrent que l'épithélium cilié fournit à la sécrétion glandulaire une certaine quantité d'eau et d'électrolytes. Ces auteurs invoquent :

- soit une ultrafiltration à travers l'épithélium superficiel à partir du liquide interstitiel du chorion sous l'influence de la pression hydrostatique tissulaire,
- soit des échanges d'eau et d'électrolytes par osmose entre les cellules ciliées et le mucus lorsque ce dernier se concentre par évaporation au contact de l'air inspiratoire.

De fait, Florey, Carleton et Wells (1932) n'observent pas de réduction du processus d'humidification d'un courant d'air sec traversant la trachée chez des chiens et des chats préalablement traités par des doses massives d'atropine.

Injectant une solution saline dans la circulation nasale d'animaux morts, Swindel (1934) constate que la sécrétion d'abord visqueuse, prend un caractère aqueux comme si l'eau filtrait à travers les parois vasculaires et l'épithélium superficiel.

Négus (1957) considère que la quantité d'eau nécessaire à l'humidification de l'air inspiratoire dépasse les possibilités sécrétoires des glandes. La richesse en vaisseaux du chorion de la muqueuse et la minceur de l'épithélium superficiel lui paraissent des arguments importants en faveur d'un processus d'ultrafiltration.

Pour Guillermin et Badré (1960), il est difficile d'admettre qu'une membrane aussi mince que celle des cellules ciliées en contact intime avec le produit de la sécrétion, ne soit pas capable de fournir de l'eau au mucus lorsque ce dernier devient hypertonique.

Contrairement aux opinions qui viennent d'être citées, Proetz (1941), Ingelstedt et Ivstam (1949 a), Messerklinger (1957) nient toute participation des cellules ciliées à l'hydratation du mucus et soutiennent que la totalité de la sécrétion provient des glandes.

Ingelstedt et Ivstam présentent deux arguments expérimentaux :

Après injection de fluorescéine par voie intraveineuse chez des sujets normaux, ils n'observent aucune fluorescence du produit de la sécrétion.

Après administration d'atropine (0,25 mg) chez des sujets normaux, ils constatent que le pouvoir humidificateur de la muqueuse nasale qui est normalement de l'ordre de 22 à 26 g d'eau par m³ d'air absolument sec, s'abaisse à 15 à 18 g par m³.

Messerklinger suit le trajet emprunté par diverses substances depuis les capillaires jusqu'à la surface de l'épithélium. Il utilise de la sérum-albumine qu'il met sélectivement en évidence au sein des tissus par la méthode de fluorochromisation de Haitinger et Geiser chez des animaux dont les parois capillaires sont rendues perméables par une injection d'histamine. Il voit apparaître en peu de temps la coloration typique de l'albumine dans les glandes, dans les cellules caliciformes, et finalement dans la sécrétion, alors que les cellules ciliées restent indemnes de colorant. Il en déduit que la sécrétion normale de la muqueuse respiratoire provient entièrement des cellules glandulaires.

Messerklinger insiste également sur la grande superficie des glandes par rapport à celle beaucoup moindre de l'épithélium cilié et con-

clut que ce dernier pourrait difficilement régler ou même modifier le produit de sécrétion des acini glandulaires.

En fait, aucun des arguments présentés en faveur de l'une ou de l'autre hypothèse ne paraît décisif. Le résultat des expériences pratiquées par Swindel sur des animaux morts ne peut être transposé sur le vivant. Ni Négus, ni Guillerm et Badré n'apportent une preuve directe d'un processus de transsudation par ultrafiltration ou osmose au niveau des cellules ciliées. D'autre part, la perméabilité de l'épithélium respiratoire à des substances de poids moléculaire relativement élevé comme la fluorescéine et la sérumalbumine, ne peut être comparée à la perméabilité à l'eau et aux éléments inorganiques. Enfin, les effets de l'atropine sur la capacité d'humidification de l'air par la muqueuse respiratoire sont contradictoires suivant les expérimentateurs.

Un autre aspect très important de l'activité sécrétoire de la muqueuse respiratoire est le rôle joué par le système neurovégétatif.

Dans ce domaine également, l'expérimentation rendue très difficile pour des raisons techniques est imparfaite; elle n'a pas permis de déterminer la part exacte de l'ortho- et du parasymphatique, ni d'en préciser le mode d'action.

Beaucoup d'auteurs admettent que les glandes respiratoires et les glandes salivaires ont, en raison de leurs ressemblances histologiques, un fonctionnement analogue, et que la stimulation du parasymphatique détermine une hypersécrétion de nature séreuse, tandis que celle de l'orthosymphatique entraîne une hypersécrétion de nature muqueuse.

Cette revue de la littérature montre combien rudimentaires et imprécises sont nos connaissances actuelles concernant le déterminisme de l'activité sécrétoire de la muqueuse respiratoire. En dépit de son importance, peu de travaux lui ont été consacrés. La plupart sont d'ordre histologique et ne peuvent apporter que des éléments insuffisants à la solution d'un problème fondamentalement biochimique. Cette carence est aussi regrettable sur le plan pathologique; elle voue à l'échec tout effort d'interprétation des troubles sécrétoires avec lesquels le clinicien est chaque jour confronté.

Le but de ce mémoire est d'apporter une contribution à l'étude des mécanismes qui assurent la formation du mucus. Quels sont ces mécanismes? Au niveau de quel type cellulaire siègent-ils?

Comment s'exerce le contrôle nerveux de la sécrétion? Telles sont les questions que nous nous efforcerons de résoudre puisqu'elles sont restées jusqu'à présent sans solution. De plus, sur la base des résultats obtenus au cours de cette étude, nous tenterons d'élucider la

pathogénie des crises de rhinorrhée qui caractérisent le coryza spasmodique. Ce dernier ne représente-t-il pas, pour l'oto-rhino-laryngologiste, l'une des affections les plus difficiles à traiter ?

Pour atteindre le but que nous nous sommes fixé, nous suivrons deux méthodes d'investigation dont l'application à la muqueuse respiratoire est originale. Les résultats obtenus par chacune d'elles feront l'objet d'une partie du mémoire.

Dans la première partie, nous étudierons de façon systématique les principaux caractères de perméabilité de l'épithélium respiratoire sur des fragments isolés de muqueuse prélevée chez l'animal et chez l'homme. Cette étude, destinée surtout à préciser l'importance et la nature des échanges ioniques, intéressera presque exclusivement l'épithélium superficiel dont nous pourrons de la sorte évaluer le rôle au cours des phénomènes complexes aboutissant à la formation du mucus.

Dans la seconde partie, nous analyserons la composition chimique du produit de la sécrétion nasale. Nous rechercherons les variations de cette composition en fonction du volume sécrétoire, des conditions hygrométriques ambiantes, de l'action de certaines substances stimulant ou inhibant les récepteurs cholinergiques et adrénérgiques de la muqueuse.

Nous étudierons, enfin, la composition chimique du mucus prélevé chez des patients atteints de coryza spasmodique.

La synthèse des résultats obtenus nous permettra finalement de préciser les modalités fonctionnelles de l'activité sécrétoire de la muqueuse respiratoire.

PREMIERE PARTIE

ETUDE DES CARACTERES DE PERMEABILITE DE L'EPITHELIUM RESPIRATOIRE

Si l'on excepte les deux publications de Ingelstedt et Ivstam (1949) et de Messerklinger (1957) commentées pages 14 et 15, tous les travaux de la littérature consacrés à l'étude des caractères de perméabilité de l'épithélium respiratoire concernent les aspects purement qualitatifs de la résorption de différentes substances instillées dans le nez.

Parmi les méthodes utilisées, les unes consistent à apprécier l'effet pharmacologique produit dans l'organisme à la suite d'une pulvérisation locale de certains médicaments (Blumgart, 1922 ; Hyde, Tonnendorf et Chinn, 1953 ; Van Dellen, Burger et Wright, 1937). D'autres méthodes s'attachent à rechercher la substance étudiée, dans le sang, la lymphe et les urines par un test approprié (Blumgart, 1923 ; Yoffey Sullivan et Drinker, 1938 ; Yoffey et Drinker, 1938 ; Mac Carrel, 1939 ; Yoffey et Sullivan, 1939 ; Mac Kendry, Swartz, 1954). D'autres méthodes encore font appel, soit à l'observation microscopique de la muqueuse nasale *in vivo* (Naumann, 1959), soit à l'examen de coupes histologiques (Blumgart, 1924 ; Clarck, 1929 ; Rake, 1937) après instillation locale d'un colorant.

Aucune de ces méthodes n'apporte de renseignement sur l'activité proprement sécrétoire de la muqueuse respiratoire. D'autre part, elles sont toutes incapables de déterminer la nature exacte du mouvement des différentes substances utilisées. Pour suppléer à ces insuffisances, il est nécessaire de mesurer un certain nombre de paramètres qui sont tributaires des propriétés des membranes cellulaires constituant les faces séreuse (ou interne) et muqueuse (ou externe) de l'épithélium. De ces propriétés, dépendent, en dernière analyse, les différences de composition entre les liquides baignant les deux faces de l'épithélium.

Les membranes cellulaires sont notamment le siège d'une différence de potentiel ; elles sont sélectivement perméables à certaines substan-

ces (perméabilité passive); de plus, elles possèdent des systèmes de transport actif.

L'étude de ces propriétés a subi un développement considérable au cours des quinze dernières années grâce à la mise au point de techniques nouvelles. L'une d'elles consiste à utiliser un dispositif expérimental où des fragments isolés de tissus, maintenus dans des conditions de survie adéquate, séparent deux solutions dont on peut faire varier ou analyser la composition et entre lesquelles on peut mesurer la différence de potentiel électrique.

Outre les avantages techniques que présente l'utilisation de préparations biologiques isolées, cette méthode permet également d'étudier des populations cellulaires bien déterminées à l'exclusion d'autres espèces voisines dont elles sont séparées par la dissection.

Les caractères de perméabilité de divers tissus ont ainsi été étudiés par de nombreux auteurs*. Jusqu'à présent, cependant, l'épithélium respiratoire n'a retenu l'attention d'aucun chercheur.

Nous avons entrepris cette étude sur des fragments de muqueuse nasale ou trachéale prélevés chez l'animal et chez l'homme.

Dans un premier chapitre, nous donnerons une brève description des méthodes de prélèvement et de la structure histologique des différentes préparations biologiques utilisées ainsi que du dispositif expérimental.

Le chapitre II sera consacré à l'exploration des caractères de perméabilité passive de l'épithélium respiratoire.

Dans le chapitre III seront exposés les résultats concernant la mesure des flux ioniques à travers l'épithélium.

* *La peau de grenouille*: USSING (1949 et suiv.). SCHOFFENIELS (1950 et suiv.), etc.; *l'électroplaque de poisson électrique*: SCHOFFENIELS (1957); *la vessie de crapaud*: LEAF et al. (1959); *l'épithélium intestinal de tortue*: BAILLIEN et SCHOFFENIELS (1960); *la muqueuse gastrique d'amphibien et de reptile*: DANDRIFOSSE et SCHOFFENIELS (1964); *la cornée de crapaud*: TERCAFS (1965), etc.

CHAPITRE PREMIER

Matériel biologique et dispositif expérimental

I. — CHOIX DU MATERIEL BIOLOGIQUE

Les travaux d'anatomie comparée ont montré que parmi les différents mammifères domestiques, le porc possède la muqueuse respiratoire ayant la plus grande ressemblance avec la muqueuse humaine (Goco, Kress, Brantigan, 1963). Cette ressemblance concerne non seulement l'épithélium superficiel dont la structure ne présente d'ailleurs guère de différence parmi les diverses espèces animales, mais encore l'appareil glandulaire dont la morphologie est beaucoup plus variable d'une espèce à l'autre. C'est la raison pour laquelle nous avons d'abord choisi le porc comme animal d'expérience.

Cependant, pour des raisons pratiques, nos prélèvements de muqueuse respiratoire ont dû être réalisés à l'abattoir de la ville, et nous n'avons pu disposer que de la moitié antérieure du nez de l'animal. Or, cette partie ne contient qu'un épithélium superficiel de type épidermoïde (fig. 1.1) et un épithélium respiratoire de transition (fig. 1.2). Ce dernier ressemble de très près à l'épithélium respiratoire proprement dit ; il est du type cylindrique pseudostratifié mais il ne comporte pas de cils. Son étude est néanmoins d'un grand intérêt.

Afin d'explorer les caractères de perméabilité de l'épithélium cilié, nous avons utilisé les muqueuses nasale et trachéale du lapin et du cobaye.

Enfin, nous nous sommes surtout efforcé d'étendre l'expérimentation à la muqueuse humaine. Celle-ci ne pouvait évidemment être disséquée chez des sujets normaux. Nous avons été forcé d'utiliser des fragments de muqueuse provenant de patients atteints d'une maladie des voies respiratoires et pour lesquels la thérapeutique consistait en une exérèse de la lésion. Cette exérèse permettait, par la même occa-

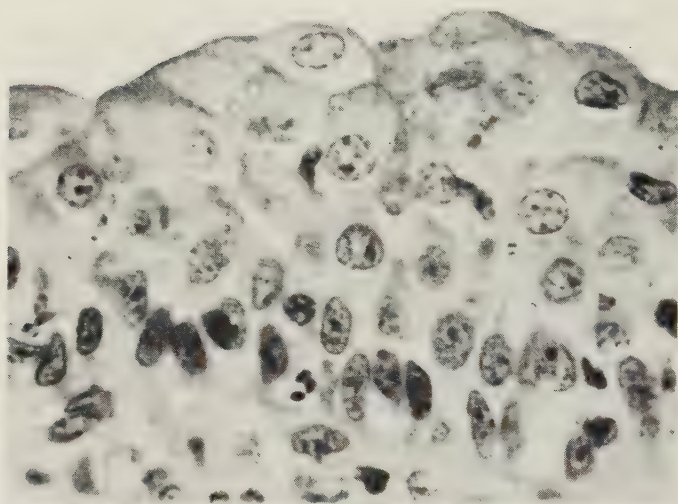


FIG. 1.1. — Epithélium de type épidermoïde prélevé sur la tête du cornet inférieur du porc (coloration PAS, grossissement 1040 $\times$).

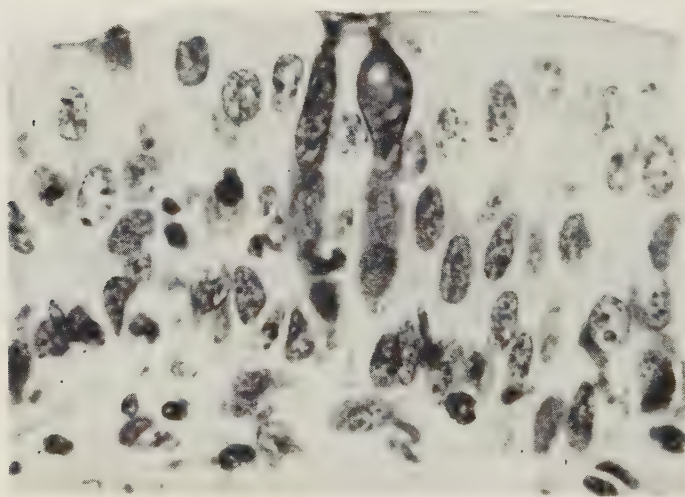


FIG. 1.2. — Epithélium de type respiratoire de transition prélevé sur le septum nasal du porc (coloration PAS, grossissement 1040 $\times$).

sion, d'obtenir de larges fragments de tissus sains. Deux catégories principales de patients étaient susceptibles de fournir un matériel suffisant : les patients atteints de néoplasie pulmonaire qui nécessitait une pneumectomie, ceux souffrant de polypose nasale.

Des essais réalisés au moyen de muqueuse bronchique ont été peu concluants. L'anoxie prolongée subie par les fragments de bronches à l'issue d'une résection pulmonaire, les altérations épithéliales secondaires, d'origine infectieuse ou traumatique, paraissent avoir été les causes des échecs. Nous avons donc utilisé exclusivement des polypes



FIG. 1.3. — Epithélium cilié prélevé sur un polype nasal humain (color, hémattox., grossissement 1040 $\times$).

nasaux. Ceux-ci sont des expansions pédiculées de la muqueuse, formées à la suite d'une infiltration œdémateuse très importante du chorion et recouvertes, suivant les endroits, par un épithélium cylindrique cilié typique (fig. 1.3) ou par un épithélium épidermoïde. Le type épithélial est déterminé, à l'issue de chaque expérience, par une analyse histologique*. Lorsque cette analyse révèle la présence côte à côte des deux types épithéliaux au niveau d'une même préparation, les résultats obtenus ne sont pas pris en considération.

* Les examens histologiques ont été réalisés au Service du Professeur H. Betz, à qui nous exprimons notre vive reconnaissance.

II. — METHODE DE PRELEVEMENT DE LA MUQUEUSE RESPIRATOIRE

A. Dissection de la muqueuse nasale du porc

Aussitôt après la mort de l'animal provoquée à l'abattoir par électrocution, le museau est séparé de la tête par section transversale des maxillaires supérieurs à hauteur des dernières molaires. Il est immergé dans une solution de Ringer maintenue à 37°C, puis transporté au laboratoire en quatre à cinq minutes. Chaque fosse nasale est ouverte par une double section longitudinale de la paroi supérieure de part et d'autre de la ligne médiane. L'épithélium est prélevé soit sur la tête du cornet inférieur, soit sur le septum le long de la tranche de section postérieure. Celle-ci se situe approximativement de 8 à 10 cm de l'orifice narinaire antérieur et de 10 à 12 cm de la choane. La pointe d'un bistouri incise la muqueuse perpendiculairement au plan profond cartilagineux ou osseux et délimite une surface approximativement carrée. La lame opérant ensuite dans un plan parallèle au périchondre ou au périoste, la muqueuse est disséquée de façon à ne laisser qu'une mince couche de conjonctif au contact de la face profonde de l'épithélium.

B. Dissection de la muqueuse nasale et de la trachée du lapin et du cobaye

Muqueuse nasale.

Le lapin est anesthésié par une injection intraveineuse et le cobaye par une injection intrapéritonéale de Nembutal. Après dissection des tissus mous superficiels et incision du périoste, la paroi supérieure de chaque fosse nasale est enlevée par une double section longitudinale, la section la plus interne passant au ras du septum. Celui-ci est séparé de la tête par une section horizontale longeant le plancher nasal et par une section verticale postérieure. Il est rapidement plongé dans une solution de Ringer oxygénée et maintenue à 37°C, puis monté à l'intérieur d'un cadre de verre hexagonal à l'aide de fils fixés aux quatre coins de la préparation. Sous contrôle microscopique (microscope opératoire Zeiss, grossissement 20 ×), la muqueuse est séparée du périchondre au moyen des ciseaux à ressort de Castroviejo*. Cette

* Ces ciseaux sont spécialement utilisés en ophtalmologie pour la dissection de la muqueuse conjonctivale.

muqueuse étant très mince, sa dissection est délicate. Afin de vérifier que le traumatisme opératoire n'influence en rien les résultats expérimentaux, nous avons également utilisé le septum *in toto*, dans un certain nombre d'expériences.

Muqueuse trachéale.

La trachée est découverte, par dissection des plans cervicaux antérieurs, du larynx à la fourchette sternale. Elle est sectionnée transversalement à hauteur du sternum puis elle est séparée de l'œsophage et enfin du larynx. La paroi trachéale est utilisée *in toto* après enlèvement de la partie fibromusculaire postérieure par une double section longitudinale.

C. Dissection de l'épithélium des polypes nasaux

Parmi les patients atteints de polypose nasale, nous n'avons retenu que les sujets exempts d'infection rhinosinusale. Afin d'éviter toute altération des caractères de perméabilité de l'épithélium, nous avons suspendu les médications locales et générales au moins deux semaines avant l'exérèse ; celle-ci est réalisée sans la moindre anesthésie locale.

Après section du pédicule au moyen d'un serre-nœud, les polypes sont placés dans une solution de Ringer oxygénée et maintenue à 37°C. Ils sont fixés de la même manière que le septum nasal de lapin et de cobaye. La partie superficielle de la muqueuse est disséquée sous contrôle microscopique.

III. — HISTOLOGIE DE LA PREPARATION

A. L'épithélium superficiel

Le majeure partie des voies respiratoires présente un épithélium superficiel de type cylindrique cilié.

Un épithélium de type épidermoïde ne se rencontre normalement que dans la région initiale des fosses nasales, ainsi qu'au niveau d'une portion du larynx.

Chez le porc — et d'ailleurs chez l'homme, la situation est identique — l'épithélium nasal de type épidermoïde s'étend jusqu'à la partie antérieure des cornets inférieurs et moyens. Sa surface profonde est sinueuse s'engrenant avec des papilles dermiques. Il comprend une couche germinative basale, une couche de cellules polyédriques et

enfin une couche de cellules pavimenteuses. La partie moyenne est formée par un nombre variable d'assises qui diminuent, de même que les papilles dermiques, au fur et à mesure que l'on avance vers l'intérieur des fosses nasales. La couche superficielle est formée de plusieurs assises de grandes cellules aplaties, légèrement altérées.

Le passage de l'épithélium épidermoïde en épithélium cilié ne se fait pas brusquement, mais s'étale sur une zone plus ou moins étendue. Chez le porc, cette zone de transition atteint la partie moyenne des fosses nasales. Prélevé à ce niveau sur la paroi septale, l'épithélium est composé d'une assise de hautes cellules cylindriques dont le pôle supérieur est dépourvu de cils et entre lesquelles sont disséminées des cellules caliciformes se colorant fortement en pourpre par la réaction au PAS. Entre les pieds de ces cellules cylindriques et caliciformes se trouvent des cellules de remplacement reposant sur une membrane basale plane. En certains endroits, l'épithélium est polystratifié : il est formé de quelques assises de cellules polyédriques qui s'aplatissent modérément en approchant de la surface. Des cellules caliciformes s'y rencontrent également.

L'épithélium cylindrique cilié, encore appelé épithélium respiratoire parce que caractéristique des voies aériennes (Eggston et Wolff, 1947), présente le même aspect morphologique quels que soient l'espèce animale considérée et le niveau du système respiratoire où il est prélevé. Il est composé de cellules ciliées, de cellules caliciformes et de cellules basales. Seuls, sa hauteur et le pourcentage des cellules mucipares varient d'une préparation à l'autre. Les noyaux des cellules ciliées et caliciformes sont situés à des hauteurs variables, de sorte qu'en coupe perpendiculaire à sa surface, on a l'impression d'une stratification cellulaire, alors qu'en fait il n'y a qu'une couche de cellules. Cette apparence de stratification est encore renforcée par l'abondance des cellules de remplacement qui se trouvent vers la base de l'épithélium entre les pieds des cellules les plus hautes et n'arrivent jamais à la surface libre (Chèvremont, 1966).

La microscopie électronique (fig. 1.4, 1.5 et 1.6) fournit un certain nombre d'éléments susceptibles d'aider à l'interprétation des résultats obtenus au cours de l'étude des caractères de perméabilité de l'épithélium.

Les différentes cellules, limitées par une double membrane de 70 Å d'épaisseur, ont entre elles des rapports variables suivant le niveau considéré. En certains endroits, les bordures cellulaires sont intriquées à la manière d'un puzzle ; à d'autres niveaux, elles sont linéaires. Dans la moitié supérieure de l'épithélium, les membranes des cellules contiguës sont séparées par un espace régulier de 105 Å, sauf en

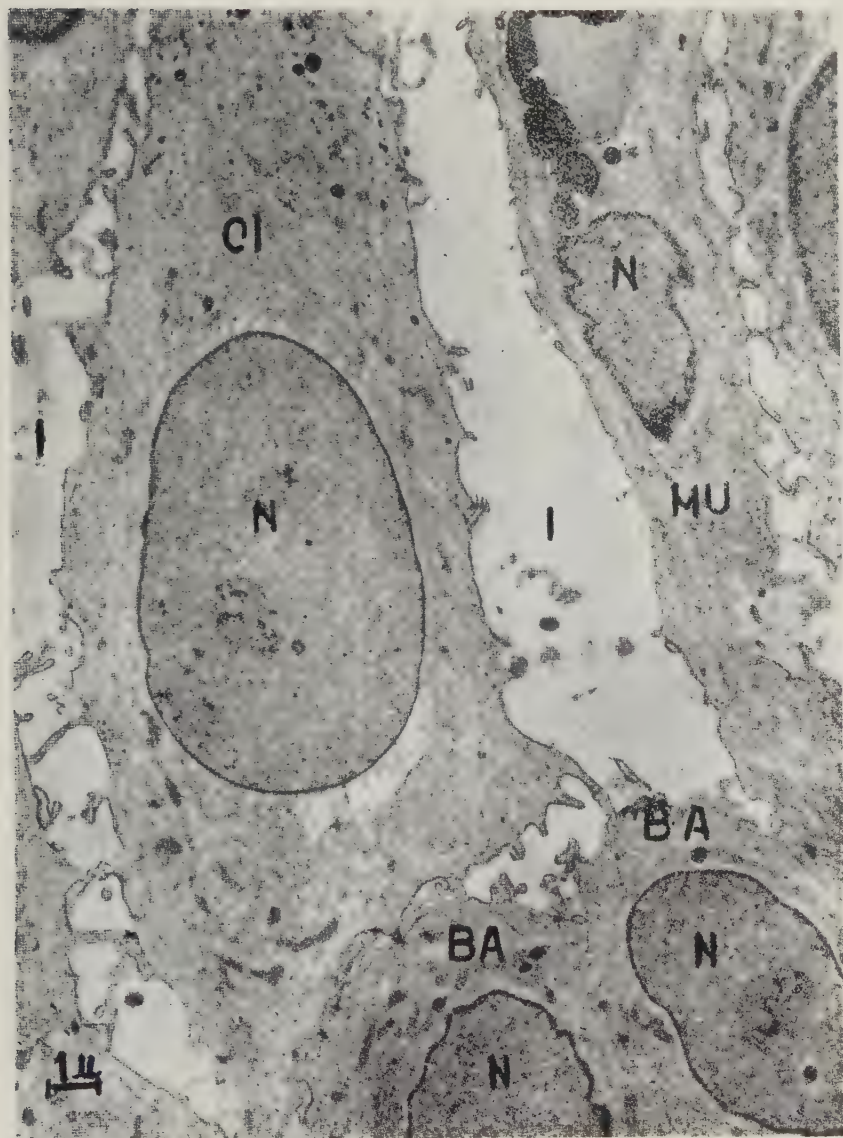


FIG. 1.4. — Photographie au microscope électronique des parties moyenne et basale de l'épithélium nasal humain; grossissement 4500 $\times$ (d'après Ricci, 1964).

Cl: cellule ciliée; MU: cellule caliciforme; BA: cellules basales; N: noyau; I: espaces intercellulaires.



FIG. 15. — Photographie au microscope électronique de la partie superficielle de l'épithélium cilié; grossissement 50.000× (d'après Spoendlin, 1959).

Fl₁ et Fl₂: cils; F: microvillosités interciliaires; BK: corpuscule basal; à noter également le zonule d'occlusion soudant entre elles les deux cellules ciliées dans leurs partie toute superficielle.

surface où cet espace se rétrécit (50 Å), puis disparaît tandis que les membranes cellulaires s'épaississent et que le cytoplasme adjacent se densifie sur une hauteur de 0,5 micron environ. Cet aspect, auquel on a donné le nom de zonule d'occlusion, correspond à l'image décrite en microscopie optique sous l'appellation de bandelettes obturantes. Dans la moitié inférieure de l'épithélium, les cellules laissent entre elles de larges interstices qui contiennent parfois des lymphocytes et des

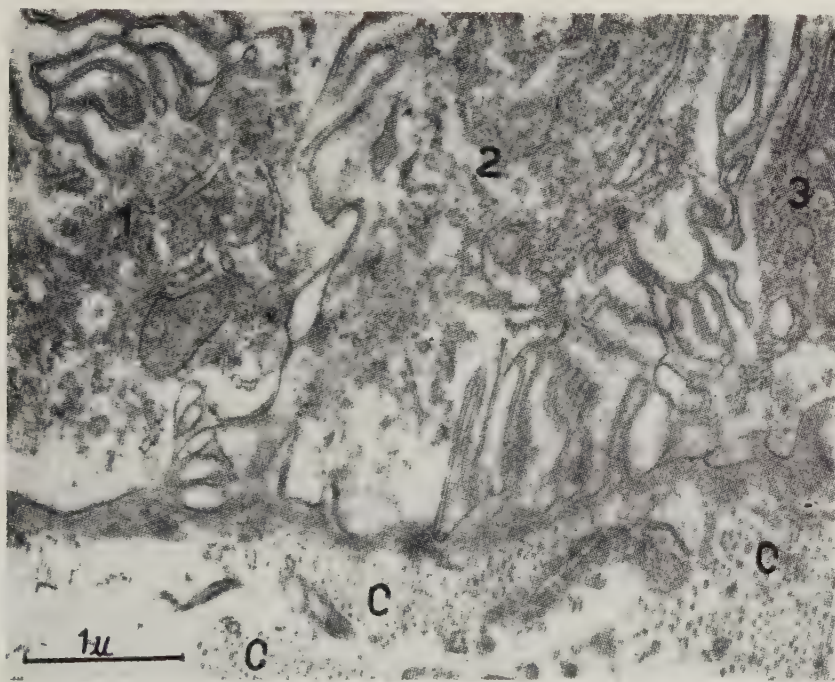


FIG. 1.6. — Photographie au microscope électronique de la partie basale de deux cellules glandulaires de type séreux; grossissement 22.500 $\times$ (d'après Ricci, 1964).

A noter les nombreuses invaginations de la membrane cellulaire à l'intérieur du cytoplasme.

polynucléaires (Rodhin et Dalhamn, 1956; Rodhin, 1957, 1959; Spöndlin, 1959; Burian et Stockinger, 1963; Ricci, 1964).

Sur le plateau supérieur des *cellules ciliées* existent, entre les cils dont le nombre varie de 8 à 10 par μ^2 , de minces prolongements cytoplasmiques appelés microvillosités (Bloom et Engström, 1953). Ces dernières sont semblables aux structures décrites au niveau de l'épithélium placentaire (Dempsey, Wislocki et Amoroso, 1955) et des tubes contournés distaux du rein (Pease, 1955). Elles n'ont aucune ressemblance avec les cils dont elles atteignent seulement le cinquième de la hauteur; elles ne possèdent aucun corpuscule basal ni formation

fibrillaire. Leur structure n'est pas distincte de celle du cytoplasme. Leur répartition à la surface des cellules est assez variable : toutefois, dans l'ensemble elles sont toujours plus nombreuses que les cils. On en compte en moyenne 20 par μ^2 (Policard, Collet et Giltaire-Rabyte, 1955).

Les *cellules caliciformes* apparaissent isolées ou en groupes de 4 à 6 éléments contigus. On compte généralement une cellule mucipare pour 1 à 10 cellules ciliées. Lors de l'expulsion des grains de mucine accumulés dans la partie supérieure du cytoplasme, la membrane du pôle apical se déchire : les cellules sont alors ouvertes, coiffées par le bouchon de mucus qui s'en échappe. Mais, une fois vidées de leur contenu, les cellules ne meurent pas. Les parois du cratère se reconstituent. La membrane recouvre son intégrité : le pôle apical fait à nouveau saillie vers la surface de l'épithélium et se garnit de protubérances filiformes. Les cellules apparaissent alors étroites, sombres et fermées (Rodhin, 1957).

La microscopie électronique a également mis en évidence des cellules d'un type particulier *pourvues d'une bordure en brosse*. Ces cellules sont rares : Rhodin et Dalhamn (1956) n'en trouvent que deux sur une surface de 720 microns carrés. Leur surface supérieure est occupée par des protubérances plus longues et plus épaisses que les saillies filiformes interciliaires, mais plus courtes et plus étroites que les cils. Ces protubérances au nombre de 1.000 par cellule, ressemblent beaucoup à celles des cellules intestinales absorbantes décrites par Zetterqvist (1956). Elles accroissent considérablement la surface épithéliale et divers auteurs dont Messerklinger (1958), leur attribuent un rôle de résorption. Au niveau de la muqueuse trachéale, Rodhin (1959) a pu mettre en évidence dans certaines de ces cellules des corpuscules basaux ciliaires en voie de développement, tandis qu'au niveau de la muqueuse nasale, Spoendlin (1959) y a décrit des grains de mucus à divers stades de formation. Il apparaît donc logique de penser que ces cellules représentent des éléments jeunes en voie de différenciation.

Les *cellules basales* de formes irrégulières reposent sur la membrane basale et entrent en contact, souvent de façon fort discontinue, avec la partie inférieure des cellules ciliées et des cellules caliciformes. Dans le cytoplasme, Ricci (1964) a décrit des tonofibrilles, d'un diamètre interne de 40 Å, dirigées vers des épaississements de la membrane cellulaire qui ressemblent à des desmosomes. Par ces tonofibrilles, les cellules basales de l'épithélium cilié sont apparentées à celles de l'épithélium épidermoïde.

La *membrane basale* sur laquelle reposent les différentes cellules épithéliales présente une structure homogène et une épaisseur de 600 à 800 Å. Elle est en continuité avec celle des glandes du chorion et de leurs canaux excréteurs. Sa face superficielle est distante de 250 Å de la membrane cellulaire. Sa face profonde est en relation avec les fibres collagènes du chorion (Ricci, 1964).

B. Les glandes du chorion

La bande de tissu conjonctif qui reste au contact de la face profonde de l'épithélium superficiel au cours de la dissection de la muqueuse respiratoire contient des glandes plus ou moins nombreuses suivant l'espèce animale et l'endroit du prélèvement.

La muqueuse nasale du porc présente des glandes tubuloacineuses comparables à celles observées au sein de la muqueuse humaine normale. Certains acini sont formés d'éléments muqueux ; d'autres, d'éléments séreux ; d'autres encore sont mixtes et contiennent les deux types de cellules. La sécrétion est de type mérocrine. Les cellules mucipares sont d'apparence claire ; selon les phases du crinocycle, le noyau est central, le cytoplasme granuleux et la cellule de petit volume ; ou bien, le noyau est basal, aplati, plus dense, et la plus grande partie du cytoplasme est occupée par des grains de mucine qui fixent les colorants électifs suivant une intensité variable. Les cellules séreuses plus petites que les cellules mucipares sont de forme pyramidale avec un cytoplasme plus homogène, sombre, finement granuleux. La membrane cellulaire présente vers la base des cellules de très nombreuses plicatures qui s'invaginent dans le cytoplasme pour former un véritable réticulum (Ricci, 1964). Les rapports des différentes cellules entre elles sont analogues à ceux décrits au niveau de l'épithélium superficiel. Entre la couche des cellules glandulaires et la membrane basale, sont disposées des cellules myoépithéliales qui en se raccourcissant favoriseraient l'élimination des produits de sécrétion (Iwaï, 1958).

Les canaux excréteurs présentent un trajet relativement long, souvent parallèle à la surface épithéliale, avant de s'ouvrir au fond de petites invaginations infundibuliformes de l'épithélium superficiel. Ils sont circonscrits par une assise de cellules cubiques à noyau central.

Chez le lapin et le cobaye, les glandes tubuloacineuses du septum nasal sont différentes de celles du porc : elles sont serrées les unes contre les autres ; certaines sont formées exclusivement d'acini muqueux, les autres d'acini séreux. Elles sont séparées de l'épithélium superficiel par une très mince couche de tissu conjonctif lâche occupé

par de larges capillaires. Elles ne communiquent pas directement avec l'épithélium cilié sus-jacent, mais déversent leurs produits de sécrétion au niveau du vestibule nasal, par l'intermédiaire de longs canaux excréteurs (Bojsen, 1965).

La trachée du lapin et du cobaye, du moins au niveau de ses parois antérieure et latérales, ne contient aucune glande. Le chorion muqueux riche en vaisseaux est entouré d'une gaine fibroélastique englobant les anneaux cartilagineux.

Les glandes localisées dans le chorion fortement œdématié des polypes nasaux humains sont rares ; elles prennent souvent un aspect dilaté et kystique.

IV. — DISPOSITIF EXPERIMENTAL

Pour analyser les caractères de perméabilité de l'épithélium respiratoire, nous avons utilisé un dispositif expérimental identique à celui mis au point par Schoffeniels (1957) pour l'étude des potentiels bio-électriques au niveau de l'électroplaque isolée d'*Electrophorus electricus* L.

Aussitôt après la dissection, les fragments de muqueuse sont posés entre deux cadres de plexiglas dont l'ouverture présente une forme et des dimensions différentes suivant le type de la préparation : cadres plans, ouverture carrée de 6 mm de côté pour la muqueuse nasale de porc et de lapin ; cadres plans, ouverture circulaire de 2,5 mm de diamètre pour la muqueuse nasale et la trachée de cobaye ainsi que pour les fragments de polypes ; cadres hémisphériques, ouverture rectangulaire de 10 et 5 mm de côté pour la trachée de lapin. Ces cadres sont placés entre deux chambres d'une contenance de 7 millilitres où circule une solution saline grâce à un dispositif assurant l'injection d'oxygène (fig. 1.7 et 1.8). Ce dispositif, dont une photographie est reproduite dans la fig. 1.9, a l'avantage d'une part de réaliser l'uniformité de concentration, d'autre part d'assurer l'oxygénation des cellules.

Le montage de la préparation et l'expérience proprement dite sont réalisés dans une étuve thermostatique à 37°C.

Les solutions en contact avec les deux faces de la muqueuse peuvent être facilement éliminées par aspiration et remplacées par d'autres solutions de composition ionique déterminée. Elles sont en relation

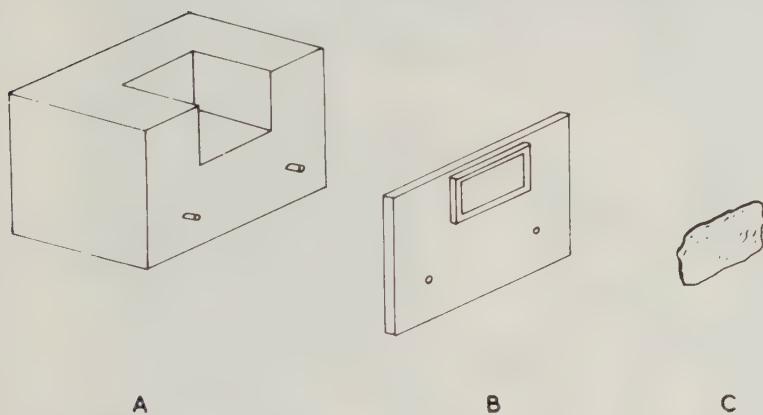


FIG. 1.7. — Diagramme montrant les positions respectives d'une chambre, d'un cadre de plexiglas et de la muqueuse isolée.

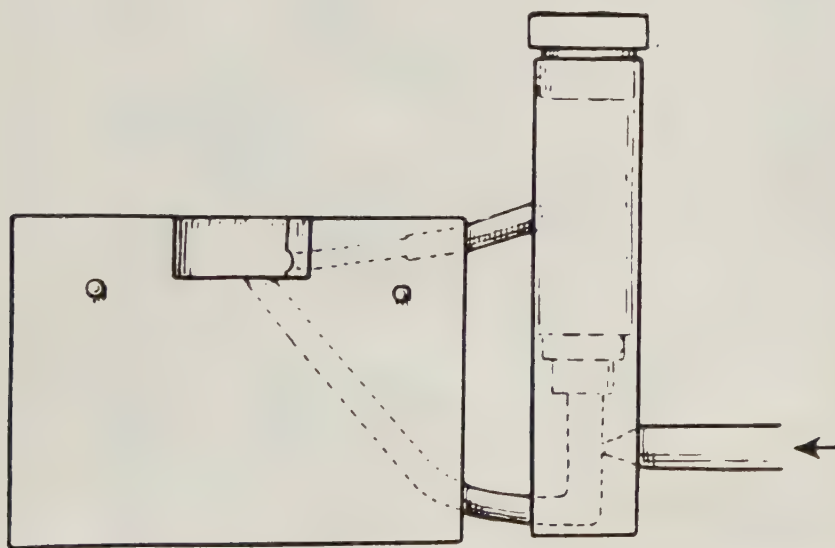


FIG. 1.8. — Schéma d'une chambre montrant comment la solution saline est oxygénée et mise en circulation par injection d'oxygène.

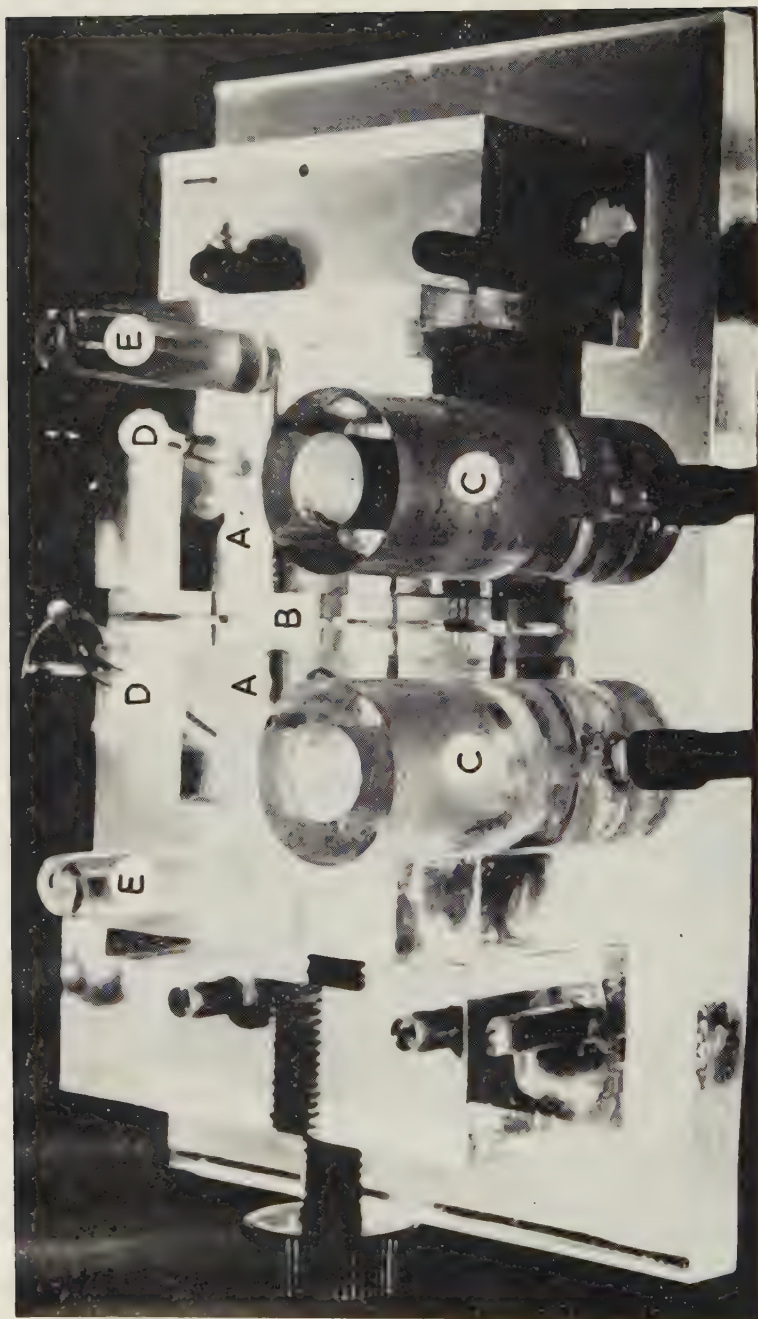


FIG. 1.9. — Photographie du dispositif expérimental (*d'après Schoffeniels, 1966*).

A, chambres contenant la solution baignant l'épithélium; B, cadres en plexiglas entre lesquels la préparation est placée; C, dispositif permettant l'injection d'oxygène; D, ponts d'agar pour la mesure de la différence de potentiel; E, ponts d'agar pour le passage du courant de court-circuit.

avec des électrodes au calomel par l'intermédiaire de ponts d'agar. Ces électrodes permettent d'enregistrer la différence de potentiel (DP) existant entre les deux solutions. Les lectures sont faites à l'aide d'un pHmètre Radiometer type 4.

Un système de ponts d'agar arrivant aux deux extrémités des chambres est en relation avec une batterie munie d'une résistance variable ; ce dispositif permet de faire passer un courant continu à travers la préparation et de régler son intensité, de telle sorte que la différence de potentiel existant à travers la muqueuse soit abolie : c'est le courant de court-circuit* (Ussing et Zerahn, 1951).

L'appareillage qui vient d'être décrit permet également de mesurer les flux d'un ion marqué dans les deux directions, séparément, ou au cours de la même expérience par la technique des doubles traceurs.

La mesure de la différence de potentiel existant de part et d'autre des membranes cellulaires limitant les faces muqueuse et séreuse de l'épithélium est réalisée à l'aide de la technique des microélectrodes décrite par Ling et Gérard (1949). Les microélectrodes sont étirées à partir de tubes de pyrex calibrés, d'un millimètre de diamètre, et cela, automatiquement, au moyen d'un « Micropipette Puller MI » (Industrial Science Associates Inc.). Elles sont ensuite remplies d'une solution de KCl 3 M ; les bulles d'air emprisonnées dans la pointe des microélectrodes sont dégagées, sous contrôle microscopique, à l'aide d'une fine tige de verre.

La microélectrode utilisée est choisie parmi celles dont la résistance électrique est comprise entre 3 et 15 MΩ. Elle est raccordée, par l'intermédiaire d'un étage à amplification cathodique, à un préamplificateur à courant continu (« P 6 DC Preamplifier », Grass Instrument Co) et à un oscilloscope cathodique à deux faisceaux (Dumont, type 333). La microélectrode est enfin insérée, sous contrôle microscopique, dans une cellule épithéliale superficielle au moyen d'un micromanipulateur. Les deux électrodes au calomel mentionnées plus haut et se trouvant en relation avec les deux faces de l'épithélium servent d'électrodes indifférentes. Grâce à un commutateur à deux directions, la DP existant entre la microélectrode et l'une ou l'autre des électrodes indifférentes peut être lue presque instantanément sur l'écran oscilloscopique. Le grand avantage de ce dispositif est de

* Ce terme est évidemment mal choisi. Nous continuons cependant à l'utiliser parce qu'il est consacré par l'usage. Il devrait être réservé pour désigner l'abolition de la DP grâce à la connexion entre elles, par l'intermédiaire d'une résistance infiniment petite, des solutions baignant les deux faces de l'épithélium. C'est par analogie avec cette situation que nous parlons de court-circuit lorsque la DP est annulée grâce au passage d'un courant à travers la préparation.

permettre plusieurs mesures sur le même fragment d'épithélium et même, pour certaines d'entre elles, sur la même cellule :

- la DP totale existant entre les solutions baignant les deux faces de l'épithélium (DP_{tot}),
- la DP entre la solution située au contact de la face muqueuse et le liquide intracellulaire (DP_M),
- la DP entre ce dernier et la solution qui baigne la face séreuse de l'épithélium (DP_s).

DISCUSSION

A. Ainsi que la description histologique de la muqueuse respiratoire le montre, les cellules épithéliales faisant partie de cette muqueuse appartiennent à des types histologiques très différents. On distingue, en effet, les cellules ciliées, caliciformes, basales, à bordure en brosse de l'épithélium superficiel, les cellules bordantes des canaux excréteurs, les cellules séreuses et mucipares fermées des acini glandulaires. Lorsqu'on étudie les caractères de perméabilité d'une structure aussi complexe qu'un tel ensemble de cellules, on obtient des résultats forcément globaux, et il est dès lors difficile de discerner les caractères propres à un type cellulaire déterminé.

En choisissant certaines préparations, il est cependant possible de limiter le nombre des espèces cellulaires soumises à l'expérimentation. Les préparations que nous avons utilisées ont une composition variable suivant l'espèce animale considérée et le niveau des voies respiratoires où le prélèvement est réalisé.

Ainsi, les fragments de muqueuse disséqués dans la moitié antérieure du nez de porc présentent un épithélium superficiel qui est de type épidermoïde, lorsque le prélèvement a lieu sur la tête du cornet inférieur, ou de type respiratoire de transition lorsque le prélèvement est fait au niveau de la partie moyenne du septum. Ces deux types d'épithélium superficiel sont en continuité avec de nombreuses glandes séromuqueuses où dominent les cellules mucipares.

Les fragments de muqueuse nasale et trachéale de lapin et de cobaye comportent un épithélium superficiel cilié. Le chorion de la muqueuse nasale renferme de nombreuses glandes séreuses et muqueuses, mais les orifices des canaux excréteurs de ces glandes sont tous exclus des fragments utilisés, de sorte que l'étude des caractères de perméabilité porte uniquement sur l'épithélium superficiel. Cette

remarque vaut également pour les fragments de muqueuse trachéale dont le chorion ne renferme aucune glande.

Les préparations disséquées sur les polypes nasaux humains présentent un épithélium épidermoïde ou cilié suivant les endroits ; les glandes séromuqueuses y sont très peu nombreuses.

De la sorte, nous disposons d'une série de préparations différentes dont l'épithélium superficiel est de type épidermoïde (nez de porc et polypes nasaux humains), de type respiratoire de transition (nez de porc) ou de type cilié (nez et trachée de lapin et de cobaye, polypes nasaux) et dont les glandes séromuqueuses sont abondantes (nez de porc), rares (polypes nasaux), absentes ou exclues (nez et trachée de lapin et de cobaye).

B. Les diverses cellules épithéliales qui font partie de chaque préparation sont disposées en une couche continue dont la face externe est recouverte de mucus, tandis que la face interne est baignée par du liquide interstitiel.

La microscopie électronique apporte de précieuses indications concernant les rapports de ces cellules entre elles et avec leur voisinage immédiat.

Au niveau de l'épithélium superficiel, le liquide intracellulaire est séparé du mucus par les portions de membrane limitant le plateau supérieur des cellules. Ces portions de membrane sont soudées entre elles à l'endroit des zonules d'occlusion ; elles forment une structure continue dont la surface est fortement accrue par la présence non seulement des cils, mais encore des microvillosités interciliaires et des protubérances filiformes des cellules caliciformes et des cellules à bordure en brosse. Ces diverses formations analogues à celles observées au niveau des cellules rénales ou intestinales spécialisées dans un rôle d'absorption, suggèrent la participation de l'épithélium superficiel à différents processus de sécrétion ou d'absorption modifiant la composition du produit de la sécrétion glandulaire.

Sous les zonules d'occlusion, les membranes limitant les parois latérales des cellules laissent entre elles des espaces d'abord étroits, rectilignes ou sinueux, puis beaucoup plus larges vers la base de l'épithélium. Ces espaces communiquent librement entre eux et avec les espaces interstitiels du conjonctif sous-jacent.

Considérant le problème du passage de matière à travers l'épithélium, nous sommes donc amenés à décrire trois compartiments d'échange :

— un compartiment externe formé par le mucus,

- un compartiment cellulaire dont la composition est très hétérogène puisque plusieurs types de cellules en font partie,
- un compartiment interne constitué par les espaces intercellulaires et les espaces interstitiels du chorion.

La composition du liquide interstitiel est bien connue, mais il n'est pas certain qu'elle soit identique à celle des espaces intercellulaires en raison de la grande surface des parois cellulaires latérales où les échanges sont vraisemblablement abondants. Les études histochimiques de certains épithéliums, comme celui de la peau des batraciens, ont montré que l'activité ATPasique des cellules est particulièrement concentrée le long des portions de membrane limitant les espaces intercellulaires (Farquhar et Palade, 1964).

Les échanges entre compartiments interne et externe doivent donc se faire principalement sinon exclusivement à travers le compartiment cellulaire.

Nous ne possédons encore aucun document sur la structure sub-microscopique des canaux glandulaires.

Au niveau des acini, la disposition en compartiments successifs paraît identique à celle décrite au niveau de l'épithélium superficiel, avec cette particularité cependant que les membranes limitant la partie profonde des cellules séreuses sont extrêmement plissées. Ce dernier aspect évoque la comparaison avec le réticulum sarcoplasmique des fibres musculaires, ainsi que le rôle possible dévolu à ces portions de membrane dans un mécanisme de stimulation nerveuse.

C. L'étude précise des caractères de perméabilité des membranes vivantes ne peut être réalisée que sur des préparations biologiques isolées. En effet, comme nous le verrons au cours des chapitres suivants, cette étude comporte notamment la mesure des potentiels bio-électriques, l'appréciation des variations de ces potentiels lors des modifications de la composition ionique dans les milieux au contact des membranes, la détermination exacte des flux de matière à travers ces membranes. Elle implique par conséquent l'existence de part et d'autre de l'épithélium, d'un compartiment facilement accessible à l'expérimentateur, lui permettant la réalisation des différentes mesures. Le dispositif expérimental décrit plus haut satisfait à ces exigences. Les membranes cellulaires formant les faces séreuse et muqueuse de l'épithélium sont baignées par deux solutions qui remplacent respectivement le liquide interstitiel et le mucus.

Le principal reproche fait à cette méthode est le danger d'altération cellulaire que représentent l'isolement de la préparation ainsi que les

conditions artificielles de milieux où l'épithélium est placé pendant la durée de l'expérience.

Lorsque la technique est rigoureuse, ce reproche ne paraît cependant pas justifié. Les résultats obtenus à la suite d'expériences répétées un grand nombre de fois sont absolument constants. Quelques expérimentateurs ont pu contrôler certains de leurs résultats par une étude complémentaire sur l'organisme entier. Nous-mêmes avons cherché à réduire le plus possible les risques dus à la dissection de l'épithélium. Nous avons doublé l'étude de certains caractères de perméabilité de l'épithélium nasal isolé du lapin par des observations conjointes sur l'épithélium laissé en continuité avec son support cartilagineux ; la paroi trachéale a été utilisée *in toto* dans un dispositif de contention respectant strictement sa forme naturelle ; plusieurs espèces animales ont servi à l'expérimentation.

CONCLUSIONS

1. Dans le but d'explorer les caractères de perméabilité de l'épithélium respiratoire, nous avons utilisé des fragments de muqueuse nasale ou trachéale prélevés chez le porc, le lapin, le cobaye et l'homme. Ces préparations sont pourvues d'un épithélium superficiel et d'un appareil glandulaire intramuqueux, dont l'architecture varie suivant l'espèce animale et l'organe où le prélèvement est réalisé. Cette diversité des préparations permet d'étudier isolément certaines structures épithéliales de la muqueuse respiratoire et, en particulier, l'épithélium superficiel cilié.

2. La technique adoptée pour la dissection de la muqueuse vise en premier lieu à maintenir l'intégrité des différentes préparations utilisées.

3. Chaque fragment de muqueuse comporte une couche ininterrompue de cellules épithéliales dont les rapports entre elles, précisés par la microscopie électronique, mettent en lumière, le rôle fondamental des membranes cellulaires limitant les deux faces de l'épithélium, au cours des processus d'échanges de matière entre le liquide interstitiel et la couche de mucus.

4. Les caractères de perméabilité de ces membranes sont explorés grâce à un dispositif expérimental tel qu'il maintient en survie pendant plusieurs heures un fragment d'épithélium entre deux chambres identiques, facilement accessibles et remplies d'une solution saline de composition choisie.

CHAPITRE II

**Les potentiels bioélectriques
de l'épithélium respiratoire****Mise en évidence des caractères de perméabilité passive
de l'épithélium**

On a longtemps réservé le terme de potentiel bioélectrique pour désigner la production d'un courant électrique par un organisme vivant, qu'il s'agisse de potentiels d'action produits par les nerfs et les muscles ou de décharges électriques produites par certains poissons. Actuellement, la signification du terme est élargie, de telle manière que sa définition inclut la différence de potentiel existant à travers la plupart des membranes vivantes. Ces différences de potentiel sont, en effet, caractéristiques de la vie ; elles disparaissent à la mort des tissus (Schoffeniels, 1959).

La théorie la plus communément admise concernant leur origine, suppose qu'elles sont dues à la répartition inégale des ions de part et d'autre des membranes cellulaires grâce, notamment, à une perméabilité sélective vis-à-vis de certains d'entre eux. Ces ions, se déplaçant passivement en vertu du gradient de concentration, créent un potentiel électrochimique appelé *potentiel de diffusion*. Cette théorie est corroborée par les observations de plusieurs auteurs (Curtis et Cole, 1942 ; Furukawa, 1952 ; Adrian, 1956 ; Hodgkin et Keynes, 1955 ; Baker, Hodgkin et Shaw, 1961 et 1962, *a* et *b*) qui ont démontré l'existence d'une certaine proportionnalité entre la différence de potentiel mesurée et le logarithme de la concentration d'un ion donné dans le liquide intra- ou extracellulaire. Comme nous l'indiquerons plus loin, cette même proportionnalité a également été mise en évidence au cours de nos propres expériences sur l'épithélium nasal du porc.

La participation d'un ion à l'établissement d'un potentiel électrochimique dépend du gradient de concentration existant de part et d'autre des membranes cellulaires pour l'ion considéré. Lorsque plu-

seurs ions interviennent, leur participation respective dépend également du coefficient de perméabilité de ces membranes pour chacun d'eux.

Ainsi, les modifications du potentiel électrochimique dues aux variations du gradient de concentration, seront d'autant plus grandes ou plus petites que le coefficient de perméabilité spécifique sera plus élevé ou plus bas. Pour mettre en évidence les caractères de perméabilité passive des membranes limitant les deux faces de l'épithélium respiratoire, nous avons étudié les variations de la DP mesurée à travers ces membranes en fonction de la composition ionique des solutions baignant l'une ou l'autre face de la préparation.

Afin d'alléger le texte, nous n'exposerons de façon détaillée que les résultats obtenus lors de l'expérimentation sur des fragments de muqueuse nasale prélevés chez le porc, les autres résultats étant présentés de façon résumée.

I. — ETUDE DES POTENTIELS BIOELECTRIQUES DE L'EPITHELIUM NASAL DU PORC

Nous savons déjà que les fragments de muqueuse ont été disséqués sur la tête du cornet inférieur d'une part et sur la partie moyenne du septum d'autre part, et que l'épithélium superficiel turbinale est de type épidermoïde, tandis que l'épithélium septal est de type respiratoire de transition.

Malgré cette différence de structure histologique, les résultats expérimentaux se rapportant aux deux types de préparation sont absolument identiques.

A. La différence de potentiel

Aussitôt après la dissection, le fragment de muqueuse est fixé entre les deux chambres du dispositif expérimental ; le circuit d'O₂ est ouvert et les chambres sont remplies d'une solution saline ayant la composition suivante : NaCl 120 mM ; KCl 4,8 mM ; CaCl₂ 2,56 mM ; MgSO₄ 1,2 mM ; Na₂HPO₄ 1,19 mM ; KH₂PO₄ 0,48 mM et glucose 4 ‰. Chaque fois qu'il en sera fait mention dans la suite de l'exposé, cette solution sera désignée par l'abréviation RCl.

La DP mesurée entre les solutions baignant les deux faces de la muqueuse varie de 30 à 100 millivolts (mV) suivant les préparations. La face muqueuse est toujours négative par rapport à la face séreuse.

D'une façon générale, la DP enregistrée immédiatement après le montage de la préparation, s'élève de 5 à 10 mV pour atteindre, après trente minutes environ, un état stationnaire qui dure deux à quatre heures. Ensuite, la DP diminue lentement au cours des heures qui suivent. La période de stabilité est d'autant plus longue que la DP est plus élevée. L'élévation initiale paraît témoigner de légères perturbations métaboliques subies par la muqueuse au cours du prélèvement.

L'épithélium est très sensible au moindre traumatisme ainsi qu'au manque d'oxygène : lors de la dissection, un contact même léger du

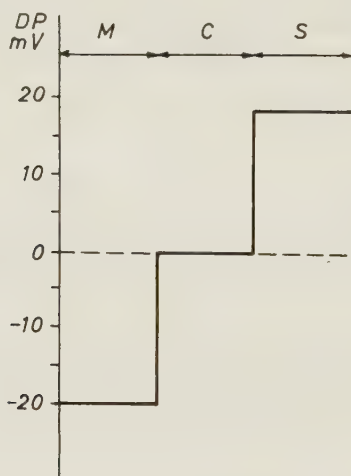


FIG. 2.1. — Représentation schématique du profil électrique enregistré au niveau de l'épithélium nasal de transition du porc.

La différence de potentiel (DP) entre la microélectrode et l'électrode de référence est exprimée en mV.

M : Compartiment extracellulaire, face muqueuse.

C : Liquide intracellulaire.

S : Compartiment extracellulaire, face séreuse.

bistouri ou d'une pince sur la face externe de la muqueuse, une traction minime sur l'un des bords de la préparation restée adhérente au plan profond par un mince tractus conjonctif, diminuent considérablement et même abolissent la DP. La même perturbation est produite par une compression exagérée de l'épithélium entre les bords des deux cadres de contention.

La présence d'oxygène est essentielle. La dissection doit être rapide afin d'écourter au maximum la période d'anoxie. Lorsque la solution saline baignant la préparation n'est pas oxygénée, la DP diminue rapidement et perd plus de la moitié de sa valeur en vingt à trente

minutes. A ce moment, la solution est-elle à nouveau saturée en O_2 , la DP remonte jusqu'à un niveau qui varie d'une préparation à l'autre.

L'introduction d'une microélectrode dans les cellules superficielles de la muqueuse et la mesure de la différence de potentiel régnant entre la microélectrode d'une part et les solutions baignant l'une et

TABLEAU 2.1

Potentiels électriques mesurés au niveau de l'épithélium nasal de transition du porc

Fragments de muqueuse	DP tot.	DP _M	DP _S
I	39	20	18
	40	25	15
	38	20	18
	37	20	17
	40	23	17
II	35	17	17
	37	20	16
	36	21	15
	37	22	15
	38	23	15
III	56	30	26
	57	31	24
	55	30	24
	55	28	27
	50	27	20

Les trois fragments de muqueuse ont été prélevés chez des animaux différents; ils sont baignés de part et d'autre par une solution saline RCl:

DP tot.: différence de potentiel mesurée entre les deux faces de l'épithélium;

DP_M et DP_S: différences de potentiel mesurées de part et d'autre des membranes cellulaires limitant respectivement les faces muqueuse et séreuse de l'épithélium; leur valeur est exprimée en mV.

Les mesures ont été réalisées au niveau de cinq cellules de chaque fragment.

Le liquide intracellulaire est toujours négatif par rapport à la solution baignant la face séreuse tandis qu'il est positif par rapport à la solution baignant la face muqueuse.

l'autre faces de la préparation d'autre part, permettent de constater que le liquide intracellulaire est systématiquement positif par rapport à la face externe de l'épithélium, tandis qu'il est négatif par rapport à la face conjonctive. Le profil bioélectrique de l'épithélium (c'est-à-dire l'évolution du niveau électrique suivant qu'il est mesuré entre la cellule d'une part et le milieu extérieur, côté muqueux ou séreux d'autre part) a donc la forme d'un « escalier » (fig. 2.1).

Les DP mesurées de part et d'autre des membranes limitant les faces muqueuse et séreuse des cellules (DP_M et DP_S) sont orientées dans le même sens. La première est légèrement supérieure à la seconde. La DP totale est égale à leur somme, ce qui semble indiquer que toutes les cellules tant de l'épithélium superficiel que des acini glandulaires ont le même profil électrique ou bien que, seules, les cellules superficielles interviennent dans l'établissement de cette DP.

Etant donné le signe respectif des DP_M et DP_S , toute modification en plus ou en moins de leur valeur entraînera une modification identique de la DP totale. Au niveau d'un même fragment de muqueuse, toutes les cellules intéressées par la mesure présentent des DP ayant approximativement la même valeur (tabl. 2.1)*.

B. Caractères de perméabilité passive

Après stabilisation de la DP mesurée entre les solutions baignant les deux faces de la préparation, le contenu de l'une des chambres en relation soit avec la face séreuse, soit avec la face muqueuse de l'épithélium est éliminé par aspiration et aussitôt remplacé par une solution de composition ionique différente. La DP est ensuite mesurée de trente en trente secondes jusqu'à nouvelle stabilisation. Lorsque les membranes cellulaires sont perméables à l'ion dont la concentration a été modifiée, la DP varie brusquement au cours de la première minute qui suit le changement de solution ; elle atteint un état stationnaire vers la troisième, la quatrième ou la cinquième minute. Le retour à la solution initiale est alors effectué et la DP est à nouveau mesurée régulièrement ; elle rejoint une valeur proche du niveau de départ. Lorsqu'on met en évidence un potentiel de diffusion transitoire, les mesures sont réalisées toutes les dix secondes. Quatre à six changements successifs de solutions peuvent être effectués sans que, la solution initiale remise en place, on ne note une altération notable de la DP.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, la variation de la DP est d'autant plus grande que la perméabilité des membranes à l'ion dont on modifie la concentration est plus élevée. Le sens de la variation dépend de l'orientation du gradient de concentration ainsi que de l'orientation de la DP existant primitivement à travers la membrane.

* Nous remercions Mme Gilles Baillien, docteur en Sciences zoologiques, qui, au laboratoire de Biochimie, a bien voulu nous aider à réaliser ces mesures.

Au cours de ces mesures, il convient de tenir compte de la DP existant entre les électrodes en contact avec des solutions de composition ionique différente en l'absence de membrane vivante. Cette DP est très peu importante, mais doit néanmoins être mesurée afin de calculer celle qui est effectivement développée par l'épithélium.

Nous envisagerons successivement les variations de la DP en fonction de diverses modifications des concentrations en Cl^- , SO_4^{--} , Na^+ et K^+ dans les solutions baignant les faces muqueuse et séreuse de l'épithélium.

a) Variations de la DP en fonction de la composition ionique de la solution baignant la face muqueuse de l'épithélium.

1. Le remplacement de la solution saline RCl par une autre solution désignée par l'abréviation RSO, dans laquelle tous les cations sont à la même concentration que dans RCl mais où l'anion SO_4^{--} a pris la place de l'anion Cl^- , provoque une augmentation importante de la DP mesurée entre les deux faces de la préparation (tabl. 2.2*, fig. 2.2). Cette augmentation signifie que le coefficient de perméabilité (P) au Cl^- des membranes cellulaires de la face muqueuse est beaucoup plus élevé que celui au SO_4^{--} :

$$P_{\text{Cl}^-} > P_{\text{SO}_4^{--}}$$

Il est raisonnable, en effet, d'admettre que la concentration en Cl^- est moins élevée dans le liquide intracellulaire que dans la solution extracellulaire; les membranes étant perméables à cet anion, un potentiel de diffusion s'établit à leur niveau. Il est orienté en sens contraire à celui de la DP existant de part et d'autre des membranes et tend à court-circuiter cette DP. La diminution de la concentration en Cl^- dans la solution RCl ou bien encore son remplacement par un autre anion (comme SO_4^{--} dans notre expérience) auquel les membranes sont moins perméables auront par conséquent un effet inverse, c'est-à-dire qu'ils augmenteront la DP. C'est ce que l'expérience démontre.

2. Le remplacement d'une partie du Na_2SO_4 par une quantité isosmotique de saccharose dans la solution RSO, baignant la face muqueuse de la préparation détermine une diminution de la DP (tabl. 2.3, fig. 2.3). Cette diminution de la DP est imputable à la

* Les tableaux 2.2 à 2.10 se trouvent à fin du mémoire.

variation de concentration en Na^+ . Elle implique une plus grande perméabilité au Na^+ qu'au SO_4^{--} des membranes cellulaires formant la face muqueuse de l'épithélium :

$$\begin{matrix} P \\ \text{Na}^+ \end{matrix} > \begin{matrix} P \\ \text{SO}_4^{--} \end{matrix}$$

En effet, le Na^+ étant moins concentré dans le liquide intracellulaire que dans la solution RSO_4 , la diminution de concentration du

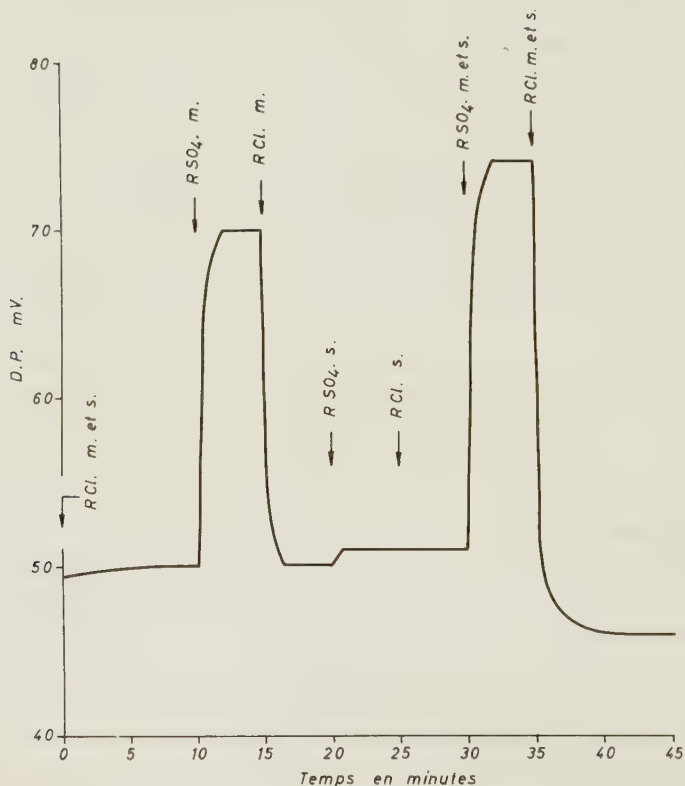


FIG. 2.2. — Influence du remplacement de l'anion Cl^- par l'anion SO_4^{--} sur la DP mesurée entre les deux faces de l'épithélium nasal de transition du porc (Expérience 1 du tableau 2.2).

Les flèches indiquent les changements de solution; m: face muqueuse; s: face séreuse.

cation dans cette solution s'accompagne d'une réduction du gradient de concentration existant de part et d'autre des membranes cellulaires et du potentiel de diffusion correspondant. Ce dernier est orienté dans le même sens que la DP mesurée entre les deux faces des membranes ; tous deux évoluent donc parallèlement.

Au contraire, si les membranes étaient fortement perméables au SO_4^{--} , la diminution de la concentration de cet anion dans la solution RSO_4 devrait augmenter la DP.

3. Le remplacement d'une partie du NaCl par une quantité isosmotique de saccharose ou de chlorure de choline dans la solution RCl

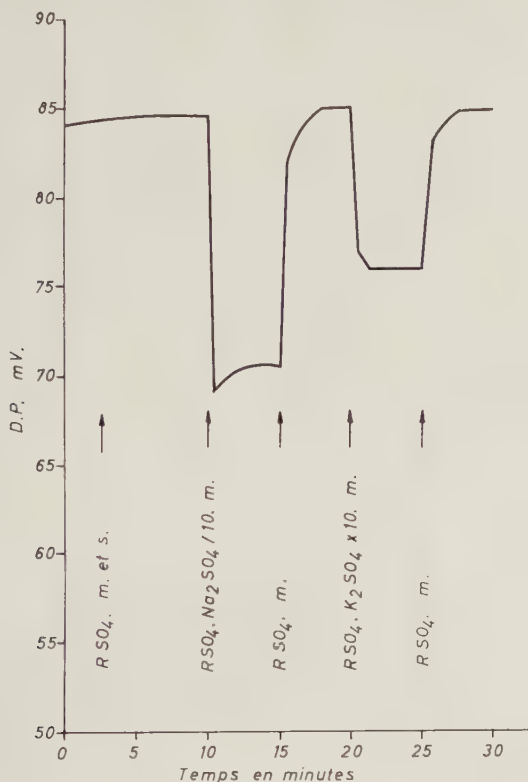


FIG. 2.3. — Influence des concentrations en SO_4^{--} , Na^+ et K^+ dans la solution baignant la face muqueuse (m) sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc (Expérience 11 du tableau 2.3).

$\text{RSO}_4.\text{Na}/10$: solution RSO_4 où neuf dixièmes du Na_2SO_4 sont remplacés par une quantité isosmotique de saccharose.

$\text{RSO}_4.\text{K} \times 10$: solution RSO_4 à laquelle on ajoute du K_2SO_4 en quantité telle que la concentration en K est multipliée par dix.

au contact de la face muqueuse entraîne une diminution de la DP (tabl. 2.4, fig. 2.4). La réduction de la concentration en Na^+ a donc les mêmes effets en milieu Cl^- qu'en milieu SO_4^{--} . Trois particularités sont cependant à noter :

a) La diminution de la DP est moins prononcée en milieu Cl^- qu'en

milieu SO_4^{--} , ce qui confirme que les membranes cellulaires sont plus perméables au Cl^- qu'au SO_4^{--} .

b) La diminution de la DP est nettement plus marquée lorsque le chlorure de sodium est remplacé par du chlorure de choline au lieu de saccharose (tabl. 2.4, fig. 2.4). Le remplacement par du saccharose entraîne, en effet, une diminution simultanée et égale des concentra-

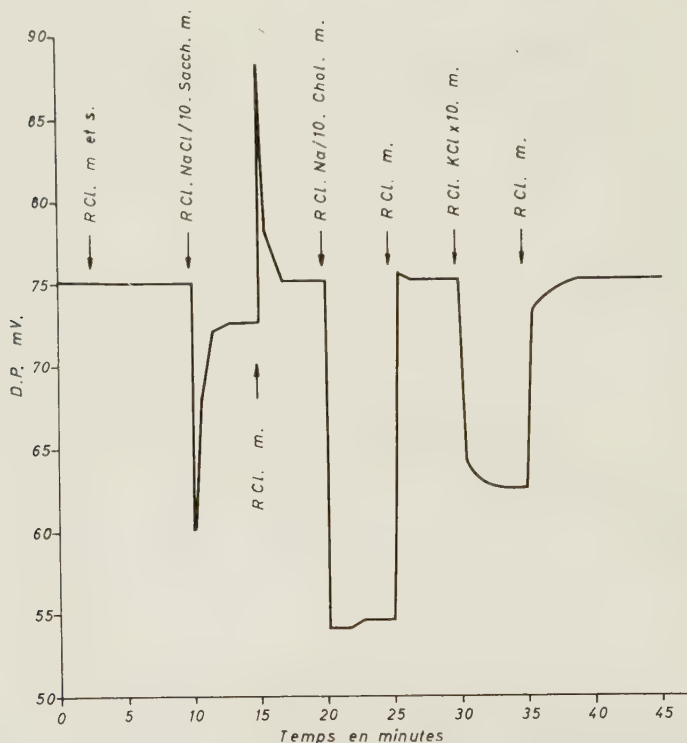


FIG. 2.4. — Influence des concentrations en Cl^- , Na^+ et K^+ dans la solution baignant la face muqueuse (m), sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc (Expérience 21 du tableau 2.4).

RCl.NaCl/10.Saccharose: solution RCl où neuf dixièmes du NaCl sont remplacés par une quantité isosmotique de saccharose.

RCl.Na/10.Chol.: solution RCl où neuf dixièmes du NaCl sont remplacés par une quantité isosmotique de chlorure de choline.

RCl.KClx10: solution RCl à laquelle on ajoute du KCl de manière à multiplier la concentration en K^+ par dix.

tions en Na^+ et en Cl^- . La diminution de la concentration en Cl^- provoque une augmentation de la DP qui ne compense que partiellement l'effet inverse provoqué par la diminution de la concentration

en Na^+ . Il apparaît donc que la perméabilité des membranes au Na^+ est légèrement supérieure à la perméabilité de ces membranes au Cl^- .

$$\frac{P_{\text{Na}^+}}{P_{\text{Cl}^-}} > 1$$

c) Lorsque la diminution de concentration en Na^+ est osmotiquement compensée par du saccharose, la DP diminue rapidement pen-

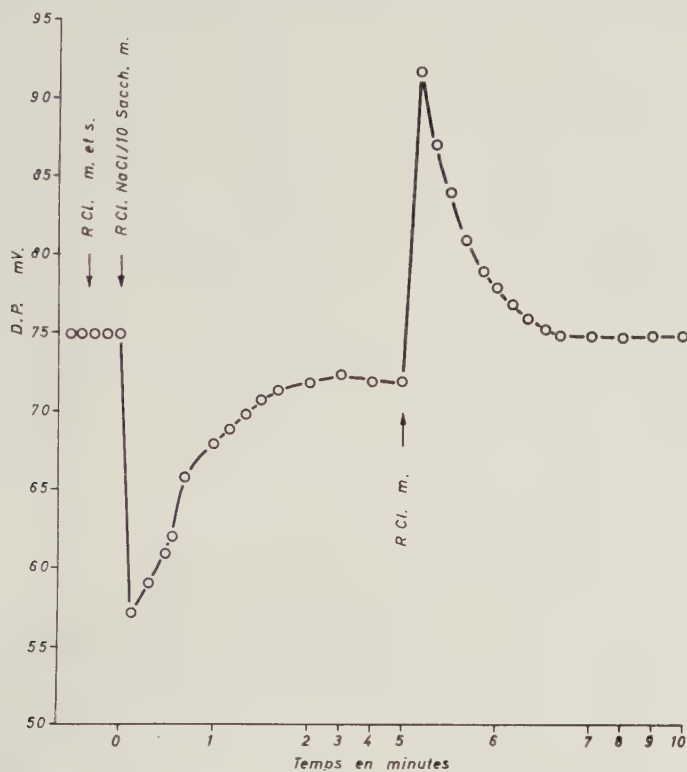


FIG. 2.5. — Potentiel de diffusion transitoire mis en évidence lors du remplacement des neuf dixièmes du NaCl de la solution RCl baignant la face muqueuse de l'épithélium nasal de transition du porc, par une quantité isosmotique de saccharose.

dant les premières secondes ; elle remonte ensuite pour se stabiliser après une à deux minutes à un niveau à peine inférieur à celui de départ. Un phénomène identique, mais de sens opposé, se produit lorsque la solution appauvrie en Na^+ est remplacée par une solution saline normale RCl (fig. 2.5). Il s'agit donc de potentiels de diffusion *transitoires* qui peuvent être interprétés comme dépendant d'une variation rapide du coefficient de perméabilité au Cl^- . Ces potentiels de diffusion transitoires sont beaucoup moins importants en milieu SO_4^{--}

(fig. 2.6). Ceci s'explique aisément puisque les membranes sont plus perméables au Cl^- .

4. Lorsqu'on fait varier la seule concentration en Na^+ dans la solution RCl baignant la face muqueuse de l'épithélium en remplaçant successivement les trois quarts, les quatre cinquièmes, les treize quin-

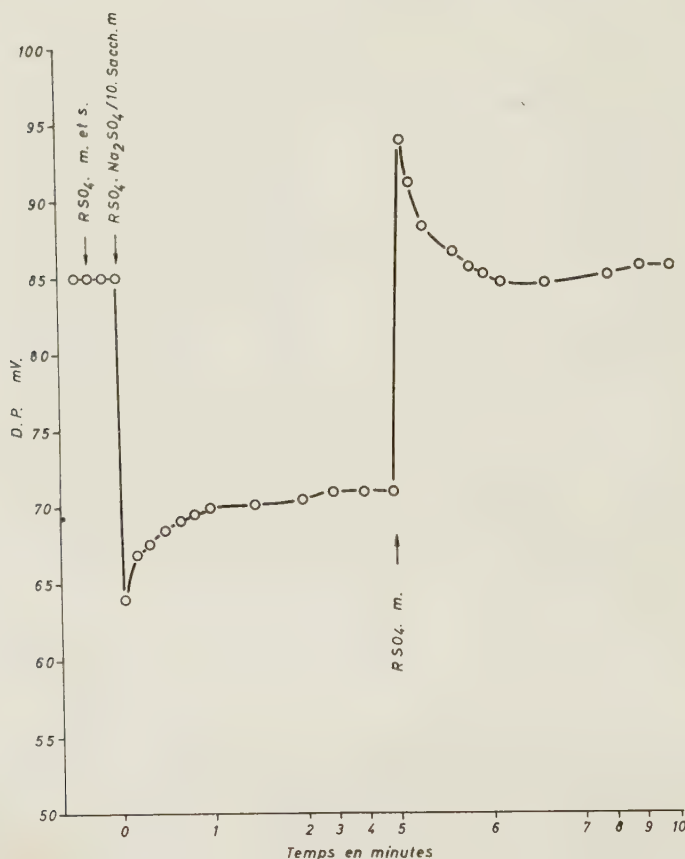


FIG. 2.6. — Potentiel de diffusion transitoire mis en évidence lors du remplacement des neuf dixièmes du Na_2SO_4 de la solution R SO_4 baignant la face muqueuse de l'épithélium nasal de transition du porc, par une quantité isosmotique de saccharose.

zièmes et enfin les neuf dixièmes du NaCl par une quantité isosmotique de chlorure de choline, on peut mettre en évidence une relation linéaire entre le logarithme de la concentration en Na^+ et la variation de potentiel enregistrée. Pour une augmentation de dix fois la teneur en sodium, la pente de la droite obtenue correspond à une variation de la DP de l'ordre de 24 à 34 mV (tabl. 2.5, fig. 2.7 et 2.8).

5. Une augmentation de la concentration en KCl dans la solution RCl située au contact de la face muqueuse de l'épithélium provoque une diminution de la DP (tabl. 2.4, fig. 2.4 ; tabl. 2.6, fig. 2.9). Cette diminution de la DP est imputable à l'augmentation de la concentration en Cl^- . En effet, une telle incidence de la modification de concentration en Cl^- sur le gradient de potentiel électrique mesuré à travers l'épithélium a été démontrée plus haut ; d'autre part, l'accroissement de la concentration en K^+ devrait entraîner une augmentation

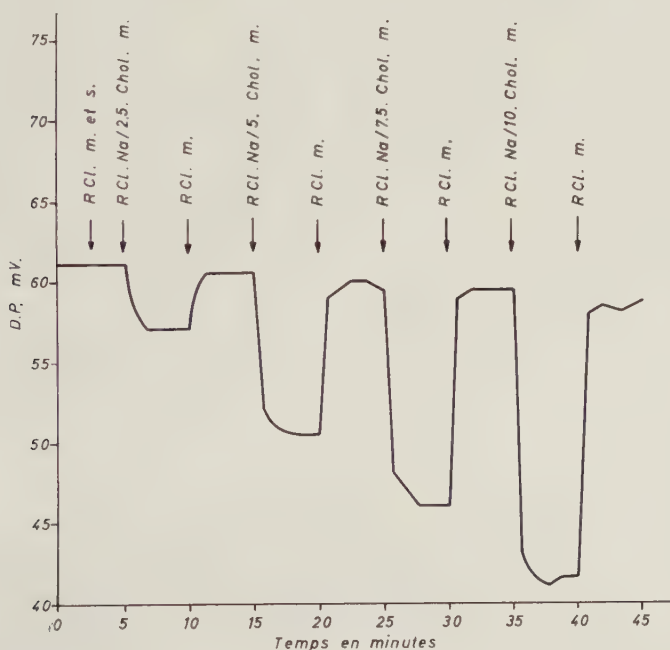


FIG. 2.7. — Influence sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc de diverses variations de la concentration en Na^+ dans la solution baignant la face muqueuse (m) (Expérience 33 du tableau 2.5).

La solution RCl baignant la face muqueuse de l'épithélium est remplacée successivement par d'autres solutions où une quantité croissante de NaCl (trois quarts, quatre cinquièmes, treize quinziesmes, puis neuf dixiesmes) est éliminée au profit d'une quantité isosmotique de chlorure de choline.

de la DP. Le K^+ est plus concentré dans le milieu intracellulaire que dans la solution RCl. L'augmentation de la concentration du cation dans cette solution réduit le gradient de concentration existant de part et d'autre des membranes, ainsi que le potentiel de diffusion correspondant. Ce dernier est orienté en sens opposé à celui de la DP mesurée entre les deux faces des membranes : à une diminution du potentiel de diffusion pour le K^+ doit donc correspondre une augmen-

tation de la DP enregistrée entre les deux solutions baignant la préparation.

Les effets respectifs de l'accroissement de la concentration en K^+ et en Cl^- peuvent être dissociés en utilisant d'une part une solution RCl dans laquelle du KCl remplace une quantité équivalente de NaCl, et d'autre part une solution RCl à laquelle on ajoute du chlorure de choline (tabl. 2.6, fig. 2.9).

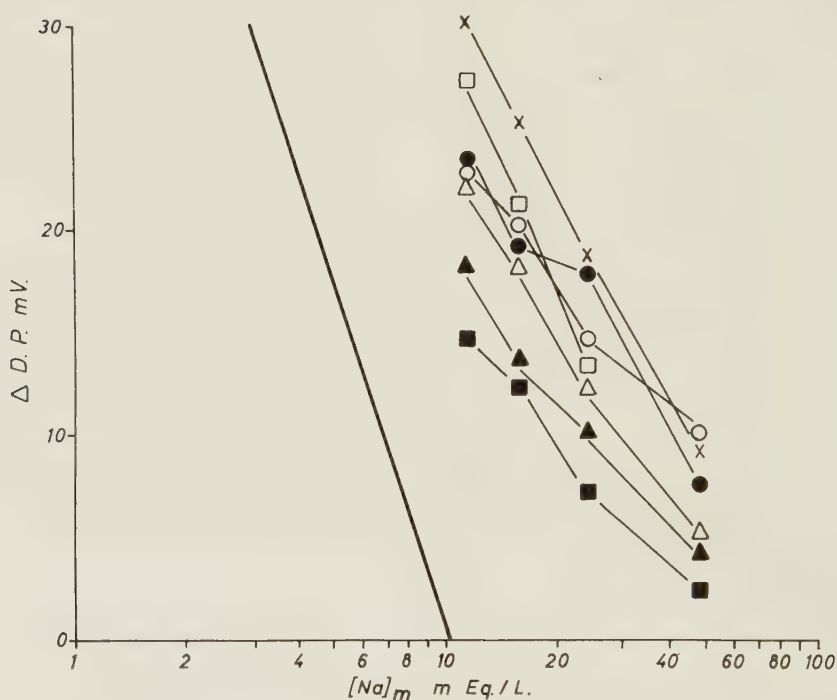


FIG. 2.8. — Relation entre la concentration en Na^+ dans la solution baignant la face muqueuse et la variation correspondante de la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc (Expériences 31 à 36 du tableau 2.5).

En ordonnées: variations de la DP (ΔDP) exprimées en millivolts (mV).

En abscisses: concentration en Na^+ de la solution baignant la face muqueuse de l'épithélium exprimée en milli-équivalents par litre (échelle logarithmique).

La relation entre les deux paramètres est linéaire.

La droite tracée en trait plein représente la relation prévue par l'équation de Nernst entre le gradient de concentration ionique et la DP existant de part et d'autre d'une membrane qui est perméable au seul ion considéré. La pente de la droite est de 58 mV pour un rapport de concentration égal à dix.

$$\Delta DP = \frac{RT}{ZF} \log \frac{[Na]_s}{[Na]_m} = 58 \cdot \log_{10} = 58 \text{ mV}.$$

Dans le premier cas, on détermine un accroissement de la concentration en K^+ seul au détriment du Na^+ . On compare le niveau de la DP obtenue, à celui déterminé par le contact d'une solution où le

NaCl est remplacé par une quantité équivalente de chlorure de choline au lieu de KCl. On observe, par rapport au niveau témoin, une légère diminution de la DP, diminution qui peut être interprétée comme une modification également légère de la perméabilité des membranes au Cl^- en présence d'un excès de K^+ .

Dans le second cas, on détermine un accroissement de la concentration en Cl^- seul, et on observe une diminution de la DP dont

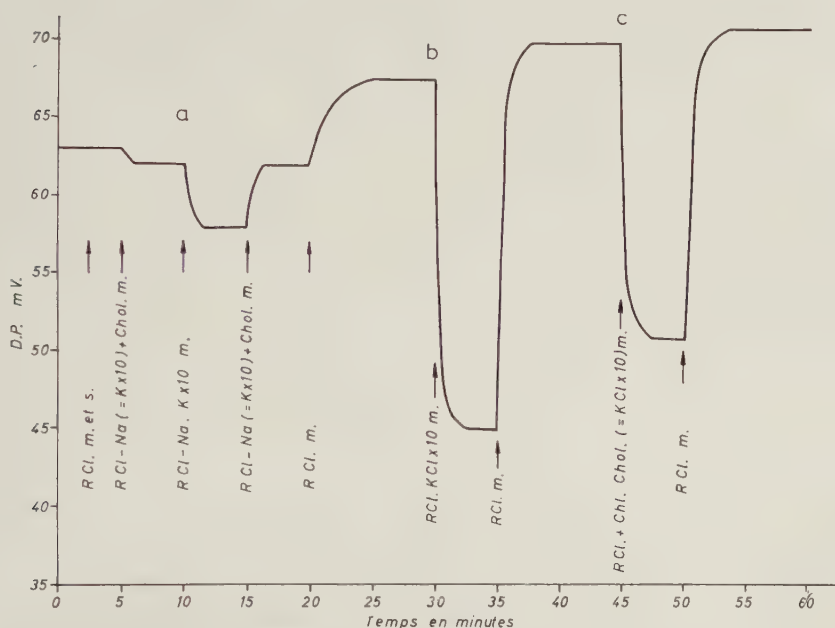


FIG. 2.9. — Effets respectifs sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc, de l'accroissement des concentrations en K^+ et en Cl^- dans la solution baignant la face muqueuse (m) (Expérience 39 du tableau 2.6).

En a, augmentation de la seule concentration en K^+ .

En b, augmentation simultanée des concentrations en K^+ et en Cl^- .

En c, augmentation de la seule concentration en Cl^- .

$\text{RCl-Na.K} \times 10$ est une solution saline RCl dans laquelle du KCl remplace une quantité isosmotique de NaCl de manière à multiplier la concentration en K^+ par dix. Le niveau de la DP obtenue à l'aide de cette solution est comparé à celui mesuré lors du contact d'une solution symbolisée par $\text{RCl-Na(K} \times 10) + \text{choline}$ où le NaCl est remplacé par une quantité équivalente de chlorure de choline au lieu de KCl. De la sorte, on explore l'effet déterminé par l'accroissement de la seule concentration en K^+ .

$\text{RCl} + \text{chl. chol.} (= \text{KCl} \times 10)$ est une solution saline RCl à laquelle est ajoutée une quantité de chlorure de choline égale du point de vue osmotique à la quantité de KCl qui permet de multiplier la concentration en K^+ par dix. La concentration en Cl^- est ainsi augmentée dans la même proportion que dans la solution $\text{RCl.KCl} \times 10$, tandis que la concentration en K^+ n'est pas modifiée.

* On propose généralement l'explication suivante: la perméabilité d'une membrane dépend, entre autres, de sa teneur en calcium; un excès d'ions K^+ dans les liquides baignant la membrane modifie son état de « calcification » et par là ses caractères de perméabilité (voir: « Les équilibres cationiques » par SCHOFFENIELS et BACQ dans « Les ions alcalinoterreux en Biologie » édité par Z.M. Bacq).

l'importance est voisine de celle obtenue par un accroissement équivalent de la concentration en KCl.

La perméabilité des membranes cellulaires formant la face muqueuse de l'épithélium est donc beaucoup plus grande pour le Cl^- que pour le K^+ .

$$P_{\text{Cl}^-} \gg P_{\text{K}^+}$$

6. Une augmentation de la concentration en K_2SO_4 dans une solution RSO_4 baignant la face muqueuse de l'épithélium, entraîne

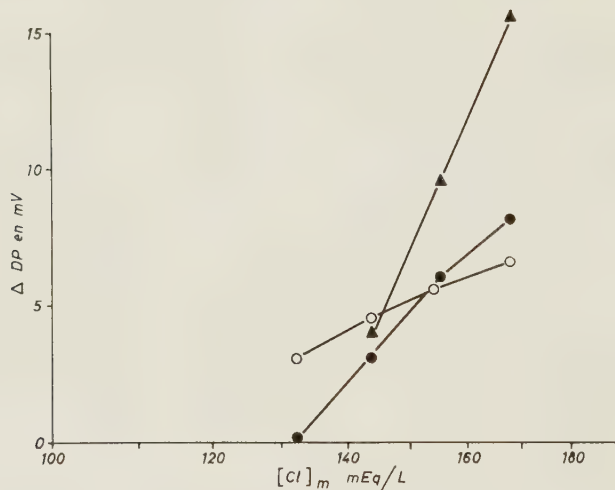


FIG. 2.10. — Relation entre la concentration en Cl^- dans la solution baignant la face muqueuse et la variation correspondante de la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc en présence d'ions K^+ (Expériences 43 à 45 du tableau 2.7).

une diminution de la DP (tabl. 2.3, fig. 2.3). Cette diminution est cependant moindre qu'en milieu Cl^- ce qui confirme la faible perméabilité au K^+ des membranes externes de l'épithélium ainsi que leur plus grande perméabilité au Cl^- qu'au SO_4^{--}

$$P_{\text{Cl}^-} \gg P_{\text{SO}_4^{--}} \gg P_{\text{K}^+}$$

7. Lorsqu'on fait varier la concentration en Cl^- dans la solution au contact de la face muqueuse de l'épithélium en ajoutant à la solution RCl des quantités croissantes de chlorure de potassium, on peut mettre en évidence une relation linéaire entre le logarithme de la concentration de l'anion et la diminution de la DP. Pour une augmentation de

dix fois la teneur en Cl^- , la pente de la droite obtenue correspond à une diminution de la DP de l'ordre de 5 à 33 mV. Les modifications de la DP sont très différentes d'une préparation à l'autre ce qui indique à nouveau une variabilité assez importante de la perméabilité des membranes de la face muqueuse au Cl^- (tabl. 2.7, fig. 2.10).

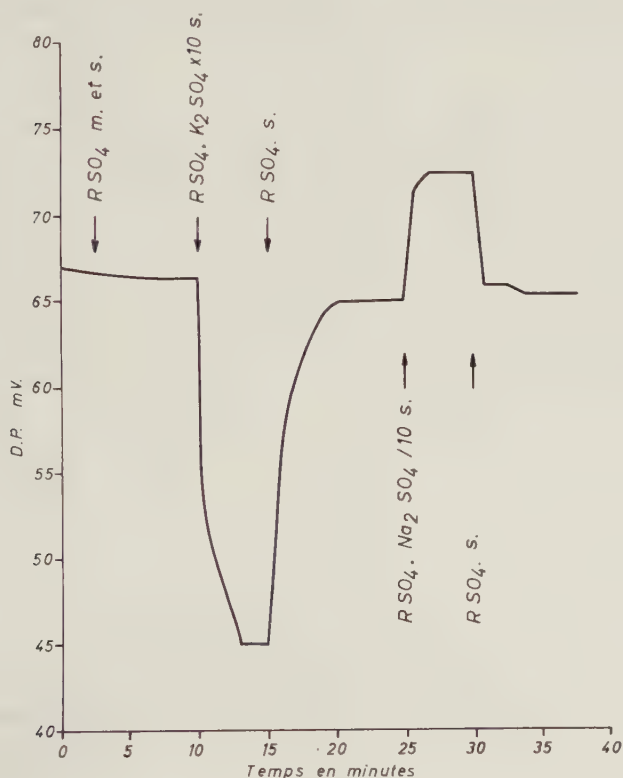


FIG. 2.11. — Influence sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc, des concentrations en SO_4^{--} , Na^+ et K^+ dans la solution baignant la face séreuse (s) (Expérience 14 du tableau 2.3).

b) Variations de la DP en fonction de la composition ionique de la solution baignant la face séreuse de l'épithélium.

1. Le remplacement de l'anion Cl^- par l'anion SO_4^{--} n'entraîne aucune modification de la DP (tabl. 2.2., fig. 2.2). On peut admettre que $P_{\text{Cl}^-} = P_{\text{SO}_4^{--}}$ et que les membranes de la face séreuse sont très peu perméables au Cl^- . Une autre explication est la suivante : en raison de l'orientation de la DP existant de part et d'autre de l'épithélium, le chlore se déplace de la face muqueuse vers la face

séreuse et tend à court-circuiter la DP. Si, comme nous l'avons démontré plus haut, le remplacement du Cl^- par du SO_4^{--} dans la solution au contact de la face muqueuse supprime le court-circuit et augmente par conséquent la DP, le même remplacement dans la solution au contact de la face séreuse ne peut modifier la DP, puisqu'il n'influence pas le court-circuit.

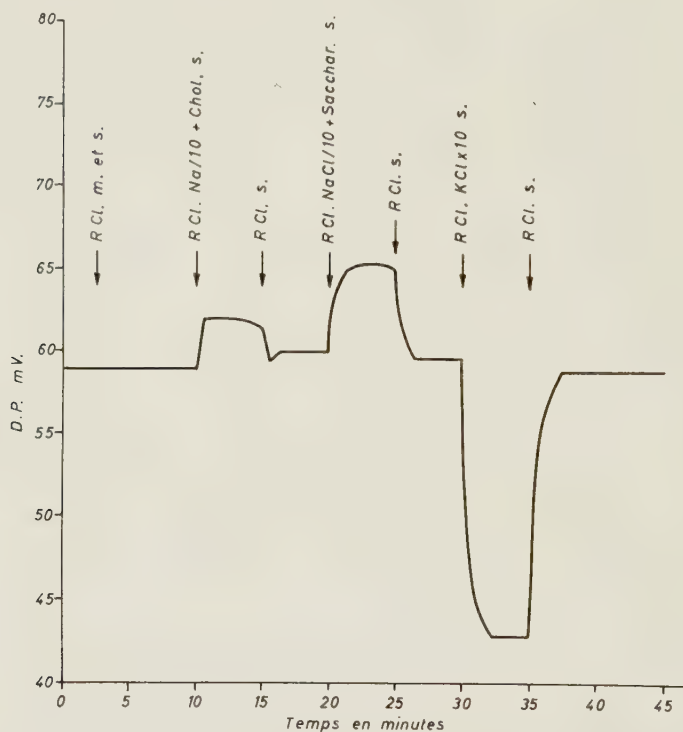


FIG. 2.12. — Influence sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc, des concentrations en Cl^- , Na^+ et K^+ dans la solution baignant la face séreuse (s). (Expérience 47 du tableau 2.8.)

2. Le remplacement d'une partie du Na_2SO_4 par une quantité isosmotique de saccharose dans la solution RSO_4 baignant la face séreuse de la préparation provoque une augmentation modérée de la DP (tabl. 2.3, fig. 2.11). Cette augmentation de la DP est imputable à la variation de concentration en Na^+ . Elle signifie que les membranes cellulaires formant la face séreuse de l'épithélium sont donc davantage perméables au Na^+ qu'au SO_4^{--}



En effet, la diminution de la concentration en Na^+ s'accompagne d'une réduction du gradient de concentration du cation de part et d'autre des membranes cellulaires, ainsi que du potentiel de diffusion correspondant. Ce dernier est orienté en sens opposé à celui de la DP mesurée entre les deux faces des membranes : à une diminution du potentiel de diffusion pour la Na^+ correspond une augmentation de la DP enregistrée entre les deux solutions baignant la préparation.

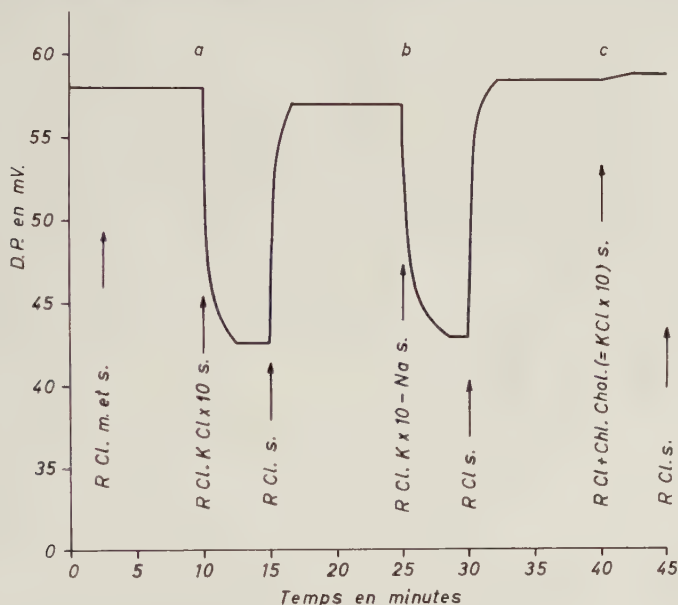


FIG. 2.13. — Effets respectifs sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc, de l'accroissement des concentrations en K^+ et en Cl^- dans la solution baignant la face séreuse (s). (Expérience 56 du tableau 2.9.)

Les solutions utilisées au cours de ces expériences sont identiques à celles décrites dans la légende de la figure 2.9.

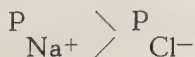
En a, augmentation simultanée des concentrations en K^+ et en Cl^- .

En b, augmentation de la seule concentration en K^+ .

En c, augmentation de la seule concentration en Cl^- .

Au contraire, la diminution de la concentration en SO_4^{--} devrait entraîner une diminution de la DP.

3. Le remplacement d'une partie du NaCl par une quantité isosmotique de saccharose ou de chlorure de choline dans la solution RCl au contact de la face séreuse de la préparation entraîne une augmentation modérée de la DP (tabl. 2.8, fig. 2.12). Les membranes cellulaires formant la face séreuse de l'épithélium sont plus perméables au Na^+ qu'au Cl^- .



L'augmentation de la DP est cependant moins importante lorsque le NaCl est remplacé par du chlorure de choline plutôt que par du saccharose. Or, l'augmentation de la DP devrait être au moins aussi importante lorsque le changement ionique concerne le Na^+ seul, puisque la diminution de la concentration en Cl^- ne modifie pas la DP.

Pour expliquer le résultat obtenu, nous supposons que les membranes cellulaires de la face sereuse de l'épithélium sont perméables à la choline et que celle-ci joue le rôle de substituant du Na^+ . Signalons que

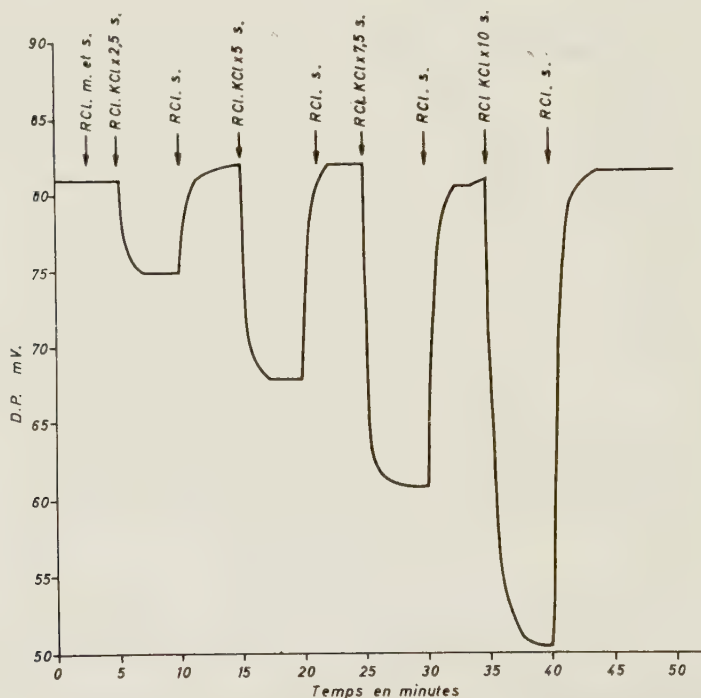


FIG. 2.14. — Influence sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc de diverses variations de la concentration en K^+ dans la solution baignant la face sereuse (s). (Expérience 57 du tableau 2.10.)

cette observation a également été vérifiée sur toutes les préparations d'épithélium respiratoire prélevées chez le lapin, le cobaye et l'homme.

4. Une augmentation de la concentration en KCl dans la solution RCL baignant la face sereuse de la muqueuse provoque une forte diminution de la DP (tabl. 2.8, fig. 2.12). Les membranes cellulaires formant la face sereuse de l'épithélium sont donc très perméables au K^+ . En effet, l'augmentation de la concentration de ce cation s'accompagne d'une réduction du gradient de concentration existant de part et d'autre des membranes cellulaires ainsi que du potentiel de

diffusion correspondant. Celui-ci est orienté dans le même sens que la DP mesurée entre les deux faces des membranes. Tous deux sont modifiés parallèlement.

La diminution de la DP est du même ordre de grandeur que l'augmentation de la concentration en K^+ soit réalisée en ajoutant du KCl à la solution RCl ou en remplaçant une partie des ions Na^+ de cette solution par une quantité équivalente d'ions K^+ . D'autre part, l'addi-

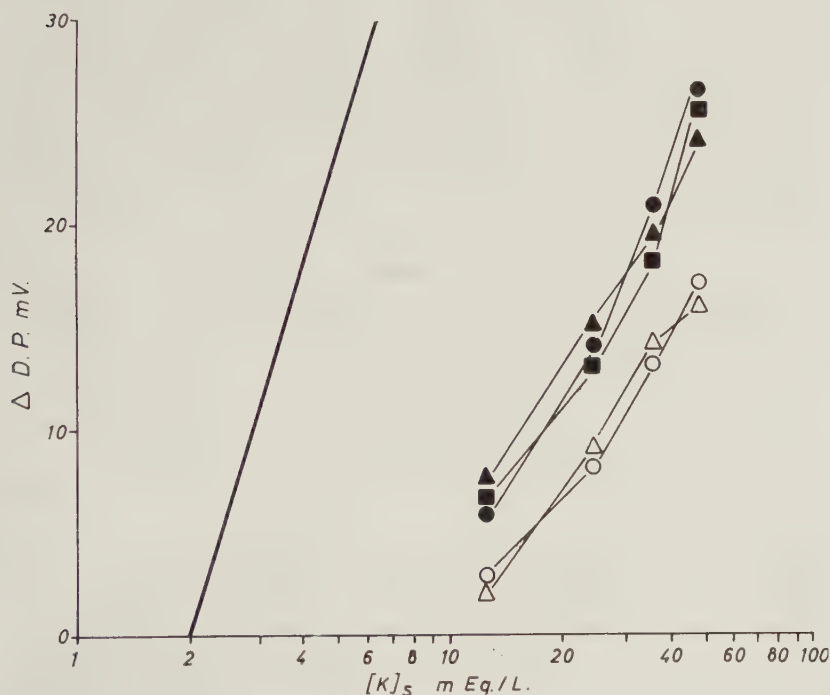


FIG. 2.15. — Relation entre la concentration en K^+ dans la solution RCl baignant la face séreuse et la variation correspondante de la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc. (Expériences 56 à 61 du tableau 2.10.)

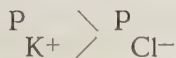
En ordonnées: variations de la DP (ΔDP) exprimées en millivolts (mV).

En abscisses: concentration en K^+ de la solution RCl baignant la face séreuse de l'épithélium exprimée en milli-équivalents par litre (échelle logarithmique).

La relation entre les deux paramètres est linéaire.

La droite tracée en trait plein représente, comme dans la figure 2.8, la relation prévue par l'équation de Nernst entre le log. du gradient de concentration ionique et la DP existant de part et d'autre d'une membrane qui est perméable au seul ion considéré. La pente de la droite est de 58 mV pour un rapport de concentration égal à dix.

tion de chlorure de choline est sans effet (tabl. 2.9, fig. 2.13). Ces différentes observations prouvent que les membranes de la face séreuse de l'épithélium sont plus perméables au K^+ qu'au Cl^- .



5. Une augmentation de la concentration en K^+ (addition de K_2SO_4) dans une solution RSO_4 au contact de la face sèreuse de la préparation produit les mêmes effets qu'en milieu Cl^- (tabl. 2.3, fig. 2.11).



6. Lorsqu'on fait varier la concentration en K^+ en ajoutant dans la solution RCl des quantités progressivement croissantes de KCl de manière à multiplier la concentration du cation par 2,5, 5, 7,5 et 10 fois, on peut mettre en évidence une relation linéaire entre la concentration en K^+ et la variation de la DP. Pour une augmentation de 10 fois la teneur en potassium, la pente de la droite obtenue correspond à une diminution de la DP de l'ordre de 25 à 32 mV (tabl. 2.10, fig. 2.14 et 2.15).

Discussion

La théorie électrochimique des potentiels bioélectriques établit une relation entre la différence de potentiel et l'activité d'un ion. Cette relation est exprimée par une équation du type : $E = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{(ion)_i}{(ion)_e}$ à laquelle on associe généralement le nom de Nernst.

E, représente la différence de potentiel existant entre les deux faces de la membrane.

R, la constante des gaz parfaits (8,31 joules int. degré⁻¹ mol⁻¹).

T, la température absolue.

Z, la charge de l'ion.

F, le nombre de Faraday ou unité de quantité d'électricité (96.500 coulombs).

(ion) i, la concentration de l'ion dans le compartiment au contact de la face interne de la membrane.

(ion) e, la concentration de l'ion dans le compartiment au contact de la face externe de la membrane.

Pour un ion monovalent à 20°C, en donnant aux constantes leurs valeurs numériques et en transformant le logarithme népérien en logarithme décimal, cette équation peut s'écrire :

$$E = 0,058 \log. \frac{(ion)_i}{(ion)_e}$$

Elle signifie que, pour autant qu'une membrane soit spécifiquement perméable à un ion, une différence de potentiel sera produite par la différence de concentration de cet ion de part et d'autre de la mem-

brane. On pourra mettre en évidence une relation linéaire entre le logarithme de la concentration et la différence de potentiel enregistrée : la pente de la droite sera égale à 58 mV (à 20°C).

L'équation est valable qu'elle soit lue de gauche à droite ou de droite à gauche. En d'autres termes, si à l'aide d'une force électromotrice externe, on produit une différence de potentiel, on établira la différence de concentration prévue par l'équation.

Les résultats expérimentaux concernant l'étude des potentiels bio-électriques mesurés en fonction des concentrations ioniques dans les solutions baignant les deux faces de l'épithélium nasal du porc montrent qu'il existe effectivement une relation linéaire entre la concentration de certains ions et le niveau des potentiels. L'origine électrochimique de ces potentiels se trouve ainsi confirmée. Mais, la pente des droites obtenues est inférieure à 58 mV et les membranes cellulaires formant les deux faces de l'épithélium sont perméables à plusieurs ions. Les coefficients de perméabilité (P) de ces ions se situent dans l'ordre décroissant suivant : au niveau de la face muqueuse, $P_{Na^+} \searrow P_{Cl^-} \searrow P_{K^+}$; au niveau de la face séreuse, $P_{K^+} \searrow P_{Na^+} \searrow P_{Cl^-}$.

Les membranes cellulaires formant la face muqueuse sont donc sélectivement perméables au Na^+ et au Cl^- . La DP mesurée de part et d'autre de ces membranes est égale à la somme des DP produites par la distribution inégale des deux ions. Comme les gradients de concentration respectifs sont orientés dans le même sens mais que les charges sont opposées, les DP ont tendance à s'annuler. La DP mesurée dépendra non seulement de la valeur des gradients de concentration mais encore des valeurs respectives des coefficients de perméabilité au Na^+ et au Cl^- .

Pour exprimer cette DP, l'équation de Nernst est inadéquate, puisque les membranes sont perméables à plusieurs ions. Dans pareil cas, à la suite de Hodgkin et Katz (1949), on est amené à utiliser l'équation de Goldman (1943) qui tient compte de la perméabilité relative aux espèces ioniques quantitativement les plus importantes.

Si nous appliquons cette équation au cas qui nous occupe, nous pouvons écrire :

$$E_m - E_c = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{P^m Na^+ (Na^+)_m + P^m Cl^- (Cl^-)_c}{P^m Na^+ (Na^+)_c + P^m Cl^- (Cl^-)_m}$$

$E_m - E_c$ représente la DP existant entre la solution baignant la face muqueuse de l'épithélium (m) et le liquide intracellulaire (c).

Les P sont les coefficients de perméabilité relative.

R, T, Z et F ont la signification précisée plus haut.

Il convient de remarquer que l'équation de Goldman implique la constance du champ électrique développé à travers les membranes, en raison des différences de mobilité ionique : elle suppose par conséquent que l'architecture responsable des caractères de perméabilité est homogène et stable. Elle suppose également que les caractères de perméabilité ne sont pas modifiés par les changements de concentration ionique. Ces conditions ne sont pas parfaitement respectées au niveau des membranes vivantes : Schoffeniels (1959), étudiant l'origine des potentiels bioélectriques de l'électroplaque prélevée chez *Electrophorus electricus* L. a montré la dépendance de la perméabilité au K^+ de la membrane innervée vis-à-vis de la concentration en Ca^{++} ; nos expériences mettent également en évidence la variabilité de la perméabilité au Cl^- des membranes de la face muqueuse de l'épithélium nasal en fonction de la concentration des cations (Na^+ et K^+). L'équation ne peut donc être appliquée qu'avec réserve dans le domaine biologique.

Cette remarque étant faite, on peut constater que si la concentration en Na^+ dans la solution baignant la face muqueuse de l'épithélium est réduite, la DP due au gradient $(Na^+)m/(Na^+)c$ diminue ; elle devient nulle lorsque le rapport des concentrations est égal à 1. Mais, simultanément, on mesure la DP due à la distribution inégale du Cl^- ; cette DP est inversée par rapport à celle due au Na^+ , de telle sorte que l'étude des potentiels de diffusion ne permet pas d'apprécier la concentration intracellulaire en Na^+ pas plus d'ailleurs que celle en Cl^- .

Les coefficients de perméabilité P fournissent une estimation quantitative du degré de perméabilité des membranes étudiées, aux principales espèces ioniques. Leur valeur est donnée par l'équation (Hodgkin et Katz, 1949) :

$$P = \frac{RT}{Fa} u b$$

où a est l'épaisseur de la membrane, u la motilité de l'ion considéré, b son coefficient de partition entre la membrane et la phase aqueuse.

La détermination de ces paramètres étant peu accessible à l'expérimentation, il est difficile d'obtenir une évaluation directe de P. Trois méthodes indirectes figurent dans la littérature :

a) Hodgkin et Katz (1949) ont introduit dans l'équation de Goldman, des valeurs de P déterminées par la méthode des essais et erreurs.

Dans le cas de l'axone géant de Calmar à l'état de repos, compte tenu des valeurs expérimentales relatives à la DP et aux différentes concentrations ioniques, ils trouvent une application numérique satisfaisante de l'équation pour :

$$P_{K^+} : P_{Na^+} : P_{Cl^-} = 1 : 0,04 : 0,45$$

b) Diamond (1962) a constaté au niveau de la vésicule biliaire de certains poissons (*Rutilus rutilus*, *Cyprinus carpio*, *Abramis blicca*, *Esox-lucius*), une perméabilité égale pour le Na^+ et le K^+ , les substitutions relatives à ces deux ions ne produisant aucun changement de la DP. P_{Na^+} et P_{K^+} sont considérés comme égaux à l'unité par définition. Dans ces conditions, P_{Cl^-} , seule inconnue dans l'équation, est facilement déterminé.

c) Lindley et Hoshiko (1964) ont étudié la perméabilité sélective, à différentes espèces ioniques, des membranes cellulaires limitant les deux faces de la peau de grenouille. Dans la solution saline baignant l'une des faces de la préparation, ils remplacent un ion par un autre et mesurent la variation de DP ainsi produite. Cette variation de DP leur permet de calculer, par application de l'équation des champs constants, la valeur d'un paramètre empirique α qui représente le rapport des coefficients de perméabilité relatifs aux deux ions*.

* L'équation s'écrit :

$$\Delta DP = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{(M_a^I + \alpha_{ba} M_b^I)^2}{(M_a^I + \alpha_{ba} M_b^I)} \quad (1) \text{ où}$$

I représente la solution où a lieu le changement ionique côté séreux ou muqueux de la préparation);

a et b, les deux ions considérés;

M_a et M_b , les concentrations de ces deux ions;

1 et 2, la composition de la solution respectivement avant et après le remplacement d'une partie de a par b;

$$\alpha_{ba} = P_b/P_a$$

Si en 1, la solution ne contient que a et si la concentration ionique totale est constante et égale à (M_a^I) 1, l'équation (1) peut s'écrire :

$$\Delta DP = \frac{RT}{ZF} \ln \left| \frac{(M_a^I)^2}{(M_a^I)^1} (1 - \alpha_{ba}) + \alpha_{ba} \right| \quad (2)$$

$$\text{ou exp. } (ZF \Delta DP/RT) = (1 - \alpha_{ba}) \frac{Ma^2}{Ma^1} + \alpha_{ba}$$

En inscrivant dans un diagramme, exp. $(ZF \Delta DP/RT)$ en ordonnées et $\frac{Ma^2}{Ma^1}$ en abscisses, on obtient une droite dont la pente permet de calculer α_{ba} .

Nous avons utilisé une quatrième méthode qui consiste à choisir comme unité de référence de la perméabilité des membranes, la variation de potentiel prévue par l'équation de Nernst pour un rapport de concentration de 10, c'est-à-dire 58 mV. Les coefficients de perméabilité relatifs aux différents ions sont exprimés par le rapport entre cette valeur et celle déterminée expérimentalement pour le même changement de concentration ionique.

Considérons, par exemple, les valeurs de potentiels obtenues au cours de l'expérience représentée dans la figure 2.4 : $DP_{\text{tot.}} = 75 \text{ mV}$; $\Delta DP_{\text{Na}}/10 = 21 \text{ mV}$; $\Delta DP_{\text{Cl}} \times 1,34 = 12,5 \text{ mV}$. Ces valeurs permettent de calculer les coefficients de perméabilité du Na^+ et du Cl^- :

$$P_{\text{Na}^+}^m = \frac{21}{58} = 0,37$$

$$P_{\text{Cl}^-}^m = \frac{12,5}{58} \log. 1,34 = 0,029 *$$

En donnant aux concentrations ioniques intracellulaires en Na^+ et en Cl^- des valeurs moyennes basées sur les données de la littérature : $(\text{Na}^+)_c$ et $(\text{Cl}^-)_c = 20 \text{ meq/l}$, il est possible d'évaluer par application de l'équation de Goldman la DP existant de part et d'autre des membranes de la face muqueuse :

$$DP_m = E_m - E_c = 58 \log. \frac{0,37 \times 125 + 0,029 \times 20}{0,37 \times 20 + 0,029 \times 125} = 36 \text{ mV.}$$

La valeur calculée est donc très voisine de la valeur mesurée ; la DP_m enregistrée à l'aide d'une microélectrode intracellulaire équivaut approximativement à la moitié de la DP totale.

Les membranes cellulaires formant la face séreuse de l'épithélium sont perméables au K^+ , au Na^+ et au Cl^- . La DP mesurée de part et d'autre de ces membranes est égale à la somme des DP produites par la distribution inégale des trois ions. Le potassium présente cependant le coefficient de perméabilité le plus important. C'est lui qui détermine en majeure partie le gradient de potentiel de la face séreuse, gradient dont dépend la distribution du chlore entre la cellule et la solution baignant cette face.

$$E_c - E_s = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{P_{\text{K}^+}^s (\text{K}^+)_c + P_{\text{Na}^+}^s (\text{Na}^+)_c + P_{\text{Cl}^-}^s (\text{Cl}^-)_s}{P_{\text{K}^+}^s (\text{K}^+)_s + P_{\text{Na}^+}^s (\text{Na}^+)_s + P_{\text{Cl}^-}^s (\text{Cl}^-)_c}$$

* Dans cette expérience, $P_{\text{Cl}^-}^m$ est exploré en présence d'un excès d'ions K^+ . La valeur est donc légèrement surestimée ainsi que nous l'avons montré page 51, figure 2.9.

où, $E_c - E_s$ représente la DP existant entre le liquide intracellulaire (c) et la solution baignant la face séreuse de la préparation (s).

$P_{K^+}^S$, $P_{Na^+}^S$ et $P_{Cl^-}^S$ sont les coefficients de perméabilité des membranes formant la face séreuse pour le K^+ , le Na^+ et le Cl^- .

Les potentiels mesurés au cours de l'expérience représentée dans la figure 2.11 : DP tot. = 66,5 mV ; Δ DP. $K \times 10 = 21,5$ mV ; Δ DP $Na/10 = 7,5$ mV ; permettent d'attribuer à $P_{K^+}^S$ et $P_{Na^+}^S$, les valeurs suivantes :

$$P_{K^+}^S = \frac{21,5}{58} = 0,37$$

$$P_{Na^+}^S = \frac{7,5}{58} = 0,13$$

En admettant l'existence d'une concentration intracellulaire en K^+ de 125 meq/l, on peut calculer la DP existant de part et d'autre des membranes cellulaires de la face séreuse :

$$DP_s = E_c - E_s = 58 \log. \frac{0,37 \times 125 + 0,13 \times 20 + 0,029 \times 125}{0,37 \times 20 + 0,13 \times 125 + 0,029 \times 20} = 27,5 \text{ mV.}$$

Au niveau de ces membranes également, la valeur calculée est très proche de la valeur mesurée ; la DP_s enregistrée à l'aide d'une micro-électrode intracellulaire est, en effet, toujours légèrement inférieure à la DP_m .

Nous obtenons ainsi une nouvelle confirmation de l'origine électrochimique des potentiels bioélectriques mesurés au niveau de l'épithélium respiratoire.

II. — ETUDE DES POTENTIELS BIOELECTRIQUES DE L'EPITHELIUM NASAL ET TRACHEAL DU LAPIN ET DU COBAYE AINSI QUE DE L'EPITHELIUM NASAL HUMAIN

Les différentes préparations disséquées chez le lapin, le cobaye et l'homme nous ont permis d'étudier les potentiels bioélectriques de l'épithélium respiratoire de type cilié. Ce dernier est le siège d'une différence de potentiel dont l'importance est variable suivant le type de la préparation utilisée. La face muqueuse est toujours négative par rapport à la face séreuse.

Chez le lapin et le cobaye, la DP déterminée de part et d'autre de la muqueuse nasale est de beaucoup inférieure à celle enregistrée entre les deux faces de la paroi trachéale.

La mesure des DP existant à travers les membranes cellulaires limitant les deux faces de l'épithélium nasal cilié du lapin, grâce à l'utilisation d'une microélectrode introduite dans les cellules superficielles, nous a permis de démontrer que le liquide intracellulaire est systématiquement négatif tant par rapport à la solution baignant la face muqueuse que par rapport à la solution située au contact de la face séreuse. Les DP déterminées de part et d'autre des membranes

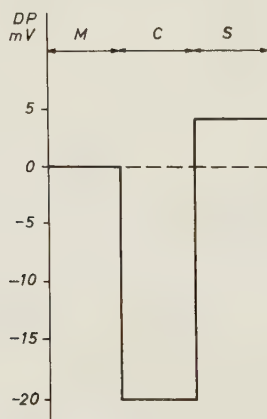


FIG. 2.16. — Représentation schématique du profil électrique enregistré au niveau de l'épithélium cilié nasal du lapin.

La différence de potentiel (DP) entre la microélectrode et l'électrode de référence est exprimée en mV.

M: Compartiment extracellulaire, face muqueuse.

C: Liquide intracellulaire.

S: Compartiment extracellulaire, face séreuse.

constituant les deux faces de cet épithélium sont disposées en série et présentent un signe opposé. Suivant les cellules intéressées par la mesure, les DP_M et DP_S sont de l'ordre de 10 à 30 mV. Les premières sont légèrement inférieures aux secondes, de telle sorte que la DP transépithéliale ou DP totale, qui est égale à la somme algébrique des DP_M et DP_S correspondantes, présente une valeur relativement faible (2 à 6 mV) (tabl. 2.11). Le profil électrique de l'épithélium nasal cilié a donc la forme d'un « creux » (fig. 2.16).

Au niveau de la muqueuse trachéale du lapin, deux types de profil électrique de l'épithélium superficiel ont été mis en évidence (tabl. 2.12) :

Le plus souvent, l'introduction de la microélectrode au sein de l'épithélium a permis de déterminer un profil en « escalier », le liquide intracellulaire s'avérant positif par rapport à la solution baignant la face muqueuse et négatif par rapport à la solution se trouvant au

TABLEAU 2.11

Potentiels bioélectriques mesurés au niveau de l'épithélium nasal du lapin

Préparations	DP totale en mV	DP _M en mV	DP _s en mV
I	3,5	15	18
	3,5	15	20
	3,5	12	16
	3,5	11	15
	3,5	12	16
II	3	16	18
	3	17	20
	3	15	19
	3	20	23
	2,5	17	20
III	1,75	10	12
	1,75	17	19
	1,75	17	19
	1,75	15	17
	1,75	10	13
IV	4,5	20	25
	4,5	20	25
	4,5	25	30
	4,5	20	25
	4,5	20	25
V	4	10	15
	4	10	15
	4	15	20
	3,5	11	15
	3,5	12	15

Les cinq préparations ont été prélevées chez des animaux différents ; elles sont baignées de part et d'autre par une solution saline RCI.

Les mesures ont été effectuées au niveau de cinq cellules de chaque préparation.

DP_{tot}, DP_M, DP_s ont la signification précisée plus haut (tabl. 2.1). Leur valeur est exprimée en mV.

Le liquide intracellulaire est systématiquement négatif tant par rapport à la solution baignant la face externe que par rapport à la solution baignant la face interne de l'épithélium.

contact de la face séreuse. Dans ce cas, les DP mesurées de part et d'autre des membranes cellulaires limitant les deux faces de l'épithélium présentent le même signe. Les DP_M sont beaucoup plus importantes que les DP_s, et leur somme algébrique qui correspond à la DP transépithéliale est relativement élevée (10 à 60 mV).

Cependant, dans un certain nombre d'expériences, les mesures ont mis en évidence un profil électrique en « creux », analogue à celui décrit plus haut et se rapportant à l'épithélium nasal cilié.

Sans doute, nos mesures ont-elles été réalisées au niveau de deux types cellulaires différents ? Hakansson et Toremalm (1966), qui ont

TABLEAU 2.12

Potentiels bioélectriques mesurés au niveau de l'épithélium trachéal du lapin

Préparations	DP totale en mV	DP _M en mV	DP _s en mV
I	13	10	3
	13	10	2
II	10	8	3
	10	9	3
	10	8	3
	10	8	3
	10*	30	40
	10*	35	43
III	10*	30	38
	18	15	3
	19	15	5
	17	14	3
	19	15	4
IV	16	14	3
	12	10	2
	13	12	5
	12,5	6	3
V	13	8	5
	15	15	2
	15	10	2
	12	10	3
	7*	46	54
	7*	46	51

Dans la majorité des expériences, le liquide intracellulaire est négatif par rapport à la solution baignant la face séreuse tandis qu'il est positif par rapport à la solution baignant la face muqueuse de l'épithélium.

Dans certaines expériences marquées d'un astérisque, le liquide intracellulaire s'avère cependant négatif tant par rapport à la solution baignant la face muqueuse que par rapport à la solution située au contact de la face séreuse.

également étudié le profil électrique de la paroi trachéale du lapin et viennent de publier leurs résultats, trouvent dans la partie superficielle de la muqueuse, des modifications du niveau électrique comparables à celles que nous avons enregistrées. Ces auteurs utilisent un dispositif différent du nôtre, en ce sens qu'il assure le déplacement automatique de la microélectrode. Ils localisent dans la couche de mucus les variations de potentiel en « escalier » et considèrent les variations de potentiel en « creux » comme les seules d'origine cellulaire. Leurs argu-

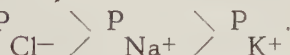
ments en faveur de cette interprétation sont cependant discutables et de nouvelles investigations doivent être entreprises pour élucider ce problème.

La DP mesurée au niveau de l'épithélium cilié des polypes nasaux humains est du même ordre de grandeur que celle mesurée au niveau de l'épithélium nasal du lapin et du cobaye (1 à 5 mV). Cependant, il est remarquable que lorsque la DP atteint une valeur plus élevée (10 à 20 mV), l'analyse histologique du fragment de polype utilisé indique l'existence d'une métaplasie épidermoïde de l'épithélium superficiel.

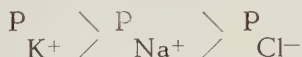
En procédant de la même façon que lors de l'étude des potentiels bioélectriques de l'épithélium nasal du porc, nous avons mesuré les variations de la DP en fonction de la composition ionique des solutions au contact des diverses préparations, et avons interprété ces variations de potentiel en termes de perméabilité passive.

Les tableaux 2.13, 2.14 et 2.15 donnent un exemple caractéristique de la modification de la DP enregistrée lors de chaque changement type de solution. L'interprétation de telles expériences ayant été longuement motivées à propos de l'épithélium nasal prélevé chez le porc, il nous a paru inutile de donner de nouvelles explications au sujet des résultats obtenus chez le lapin, le cobaye et l'homme. Nous avons donc simplement noté, en regard de chaque expérience, l'ordre des coefficients de perméabilité relative tel qu'il peut être déduit du sens et de l'importance de la variation de potentiel mesurée.

Au niveau de la face muqueuse des diverses préparations pourvues d'un épithélium cilié :



Au niveau de la face séreuse des mêmes préparations :



Quant à l'épithélium épidermoïde prélevé sur les polypes nasaux humains, il présente la même disposition des caractères de perméabilité que celle mise en évidence au niveau de l'épithélium du même type disséqué dans la moitié antérieure des fosses nasales du porc.

La prédominance du coefficient de perméabilité au chlore apparaît comme une caractéristique commune des membranes cellulaires formant la face muqueuse des épithéliums de type cilié. Cette perméabilité passive au chlore permet l'établissement d'un potentiel de diffusion positif du côté externe de la préparation et négatif à l'intérieur des cellules. Ce potentiel peut donc expliquer l'origine de la DP mesurée de part et d'autre des membranes formant la face muqueuse de l'épithélium nasal. Il peut également expliquer l'origine de la DP

TABLEAU 2.13

**Etude des potentiels de diffusion au niveau des épithéliums nasal
et trachéal du lapin**

Conditions expérimentales		Epithélium nasal		Epithélium trachéal			
Face muqueuse	Face séreuse	DP mV	Coefficient de perméabilité		DP mV	Coefficient de perméabilité	
			Face muqueuse	Face séreuse		Face muqueuse	Face séreuse
RC1 RSO ₄ RC1 RC1 RC1 RSO ₄ RSO ₄ RC1	RC1 RC1 RC1 RSO ₄ RC1 RC1 RSO ₄ RC1	- 3,5 -28,5 - 4 +12,5 - 4,25 -11,5 - 4	PCl ⁻ >> PSO ₄ ⁻ PCl ⁻ > PSO ₄ ⁻		-21,75 -60,5 -22 -20,5 -22,5 -63 -24	PCl ⁻ >> PSO ₄ ⁻ PCl ⁻ > PSO ₄ ⁻	
RSO ₄ RSO ₄ . K x 10 RSO ₄ RSO ₄ . Na/10 (saccharose) RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄	RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ . K x 10 RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ . Na /10 (saccharose) RSO ₄	-16,5 -11 -16 -14 -16,5 - 5,75 -15,5 -18,5 -15	PSO ₄ ⁻ > PK ⁺ PNa ⁺ > PSO ₄ ⁻ PK ⁺ > PSO ₄ ⁻ Pna ⁺ > PSO ₄ ⁻		-41 -35,5 -41,5 -46,5 -41 -34,5 -40,5 -43,5 -41	RSO ₄ ⁻ > PK ⁺ PSO ₄ ⁻ > PNa ⁺ PK ⁺ > PSO ₄ ⁻ PNa ⁺ > PSO ₄ ⁻	
RC1 RC1 (saccharose) RC1 RC1 . Na/10 (chl.choline) RC1 RC1 . K x 10 RC1 RC1 RC1 + ch.choli-RC1 RC1 ne	RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1	- 4,5 -15,5 - 4,5 - 3,5 - 3,5 - 1,5 - 3,5	PCl ⁻ > PNa ⁺ PNa ⁺ >> P _{choline} ⁺ PCl ⁻ > PK ⁺		-21,5 -40,5 -22,5 -19,25 -23 -13,5 -22,5 -13 -21,5	PCl ⁻ > PNa ⁺ PNa ⁺ >> P _{choline} ⁺ PCl ⁻ > PK ⁺	
RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1	RC1 RC1 . Na/10 (saccharose) RC1 RC1 . Na/10 chl.choline RC1 RC1 . K x 10 RC1 RC1 RC1 + ch. choline RC1	- 1,5 - 4 - 1,5 - 3,25 - 2 + 8,5 - 1,5	PNa ⁺ > PCl ⁻ PNa ⁺ > PCl ⁻ PK ⁺ > PCl ⁻		-36,5 -43,5 -38,5 -39 -36 -30,5 -36 -35,5 -35,5	PNa ⁺ > PCl ⁻ PK ⁺ > PCl ⁻	

Le signe de la DP se rapporte à la solution baignant la face muqueuse des préparations

Résumé :

- Face muqueuse :

PCl⁻ > PNa⁺ > PSO₄⁻ > PK⁺

PCl⁻ > PSO₄⁻ > PNa⁺ > PK⁺

- Face séreuse :

PK⁺ > PNa⁺ > PCl⁻ > PSO₄⁻

PK⁺ > PNa⁺ > PCl⁻ > PSO₄⁻

TABLEAU 2.14

 Etude des potentiels de diffusion au niveau des épithéliums nasal
et trachéal du cobaye

Conditions expérimentales		Epithélium nasal			Epithélium trachéal		
Face muqueuse	Face séreuse	DP mV	Coefficients de perméabilité		DP mV	Coefficients de perméabilité	
			Face muqueuse	Face séreuse		Face muqueuse	Face séreuse
RC1 RSO ₄ RC1 ₄ RC1 RC1 RSO ₄ RC1 ₄ RC1 ₄	RC1 RC1 RC1 RSO ₄ RC1 ₄ RSO ₄ RC1 ₄ RC1 ₄	- 2,5 - 5,5 - 2 + 1,75 - 2,25 - 2 - 2	PCl ⁻ > PSO ₄ ⁻ PCl ⁻ > PSO ₄ ⁻		- 6,75 - 16 - 6,5 - 2 - 6,5 - 18,5 - 6,5	PCL ⁻ > PSO ₄ ⁻ PCl ⁻ > PSO ₄ ⁻	
RSO ₄ RSO ₄ K x 10 RSO ₄ RSO ₄ Na/10 (saccharose) RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄	RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ K x 10 RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ (saccharose) RSO ₄	- 1,75 - 1,5 - 1,5 + 8,25 - 1,5 + 2 - 1,75 - 5 - 1,25	PK ⁺ = PSO ₄ ⁻ PNa ⁺ > PSO ₄ ⁻ PK ⁺ > PSO ₄ ⁻ PNa ⁺ > PSO ₄ ⁻		- 17 - 21,5 - 18,25 - 12 - 18,5 - 10,25 - 17 - 29,5 - 16,5	PSO ₄ ⁻ > PK ⁺ PSO ₄ ⁻ > PNa ⁺ PK ⁺ > PSO ₄ ⁻ PNa ⁺ > PSO ₄ ⁻	
RC1 RC1.Na/10 (saccharose) RC1 RC1.Na/10 (ch.choline) RC1 RC1. K x 10 RC1	RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1	- 1 - 3,5 - 0,75 + 0,25 - 0,50 + 1,50 - 0,75	PCl ⁻ > PNa ⁺ PCl ⁻ > PK ⁺		- 5 - 14 - 5,50 - 4,5 - 5,5 - 4 - 5,5	PCl ⁻ > PNa ⁺ PNa ⁺ > P _{chol} ⁺ PCl ⁻ > PK ⁺	
RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1	RC1 RC1.Na/10 (saccharose) RC1 RC1.Na/10 (chl.choline) RC1 RC1.K x 10 RC1	- 0,5 - 2,25 - 0,25 - 1,5 - 0,25 + 3,75 - 0,25	PNa ⁺ > PCl ⁻ PK ⁺ > PCl ⁻		- 6,5 - 16 - 6,25 - 9,5 - 6,5 - 3,25 - 8	PNa ⁺ > PCl ⁻ PK ⁺ > PCl ⁻	

Le signe de la DP se rapporte à la solution baignant la face muqueuse des préparations

Résumé :

 - Face muqueuse
- Face séreuse

$$\begin{aligned} &: \text{PCl}^{-} > \text{PNa}^{+} > \text{PSO}_4^{-} = \text{PK}^{+} \\ &: \text{PK}^{+} > \text{PNa}^{+} > \text{PCl}^{-} > \text{PSO}_4^{-} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &: \text{PCl}^{-} > \text{PSO}_4^{-} > \text{PNa}^{+} > \text{PK}^{+} \\ &: \text{PK}^{+} > \text{PNa}^{+} > \text{PCl}^{-} > \text{PSO}_4^{-} \end{aligned}$$

TABLEAU 2.12

**Etude des potentiels de diffusion au niveau des épithéliums cilié et épidermoïde
des polytypes nasaux humains**

Conditions expérimentales		Epithélium cilié		Epithélium épidermoïde	
Face muqueuse	Face séreuse	DP mV	Coefficients de perméabilité	DP mV	Coefficients de perméabilité
			Face muqueuse Face séreuse		Face muqueuse Face séreuse
RC1 RSO ₄ RC1 RC1 RC1 RSO ₄ RC1	RC1 RC1 RC1 RSO ₄ RC1 RSO ₄ RC1	- 1,5 -13 - 1,75 + 0,5 - 1,25 -10,25 - 1,75	PCl ⁻ > PSO ₄ ⁻⁻ PCl ⁻ > PSO ₄ ⁻⁻	- 12,5 - 18,5 - 18,5 - 12,5 - 12 - 12,5 - 19 - 12	PCl ⁻ > PSO ₄ ⁻⁻ PCl ⁻ > PSO ₄ ⁻⁻
RSO ₄ RSO ₄ .K x 10 RSO ₄ RSO ₄ .Na/10 (saccharose) RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄	RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ .K x 10 RSO ₄ RSO ₄ RSO ₄ .Na/10 (saccharose) RSO ₄	-20,25 -14 -19,5 - 8,25 -21 -19,5 -21,5 -28,25 -20,25	PSO ₄ ⁻⁻ > PK ⁺ PNa ⁺ > PSO ₄ ⁻⁻ PK ⁺ > PSO ₄ ⁻⁻ PNa ⁺ > PSO ₄ ⁻⁻	- 21 - 9,5 - 21,5 - 6,5 - 21 - 17,5 - 21,5 - 27,5 - 18,5	PSO ₄ ⁻⁻ > PK ⁺ PNa ⁺ > PSO ₄ ⁻⁻ PK ⁺ > PSO ₄ ⁻⁻ PNa ⁺ > PSO ₄ ⁻⁻
RC1 RC1.Na/10 (saccharose) RC1 RC1.Na/10 (choline) RC1 RCL.K x 10 RC1 RC1 RC1 + ch.chol. RC1	RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1	- 1 -11 - 2 - 2 - 2,5 - 0 - 3 - 0,5 - 2,5	PCl ⁻ > PNa ⁺ PNa ⁺ = P _{choline} ⁺ PCl ⁻ > PK ⁺	- 15 - 5 - 16 - 5 - 16,5 -12,5	PNa ⁺ > PCl ⁻ PNa ⁺ > PCl ⁻ PCl ⁻ > PK ⁺
RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1 RC1	RC1 RC1.Na/10 (saccharose) RC1 RCL.Na/10 (ch. choline) RC1 RCL.K x 10 RC1	- 2 - 4,5 - 2 - 2 - 2 + 3,5 - 2	PNa ⁺ > PCl ⁻ PK ⁺ > PCl ⁻	- 11,5 - 16 - 11 - 12,5 - 10,5 - 7,5 - 11	PNa ⁺ > PCl ⁻ PK ⁺ > PCl ⁻

Le signe de la DP se rapporte à la solution baignant la face muqueuse des préparations

Résumé :

Face muqueuse

: PCl⁻ > PNa⁺ > PSO₄⁻⁻ > PK⁺

: PNa⁺ > PCl⁻ > PSO₄⁻⁻ > PK⁺

Face séreuse

: PK⁺ > PNa⁺ > PCl⁻ > PSO₄⁻⁻

: PK⁺ > PNa⁺ > PCl⁻ > PSO₄⁻⁻

enregistrée à travers les membranes limitant la face externe de l'épithélium trachéal pour autant que le profil électrique de cet épithélium soit le même que celui enregistré au niveau de la muqueuse nasale. Par contre, si comme certaines de nos mesures l'indiquent, le liquide intracellulaire est positif par rapport à la lumière respiratoire, le potentiel de diffusion du Cl^- est incapable d'expliquer la DP enregistrée de part et d'autre de ces membranes. La DP pourrait alors être attribuée au transport actif de Cl^- qui existe, comme nous le verrons au chapitre suivant, de la face profonde vers la face superficielle de l'épithélium trachéal.

La répartition des caractères de perméabilité des membranes cellulaires de la face séreuse est identique au niveau des épithéliums cilié et épidermoïde : la DP qui y est mesurée est due à un potentiel de diffusion du potassium auquel s'oppose un potentiel de diffusion du sodium.

CONCLUSIONS

1. Comme la plupart des membranes vivantes, l'épithélium respiratoire est le siège, entre ses faces muqueuse et séreuse, d'une différence de potentiel (DP) qui correspond à la juxtaposition en série des DP existant à travers les membranes formant chacune des deux faces. Ces DP s'identifient à des potentiels électrochimiques encore appelés potentiels de diffusion, dont la grandeur dépend du gradient de concentration ionique existant de part et d'autre des membranes, ainsi que du coefficient de perméabilité de ces membranes pour chacun des ions. Les variations de la DP mesurées de part et d'autre de l'épithélium en fonction de la composition ionique des solutions qui le baignent, permettent ainsi la mise en évidence des caractères de perméabilité dite passive des membranes formant les deux faces de l'épithélium.

2. L'épithélium nasal de type épidermoïde et de type respiratoire de transition prélevé chez le porc présente une DP qui varie de 30 à 100 mV suivant les préparations et dont le profil est en forme « d'escalier » : le liquide intracellulaire est positif par rapport à la solution qui baigne la face externe, tandis qu'il est négatif par rapport à la solution qui baigne la face interne.

Les membranes formant la face muqueuse sont perméables dans l'ordre décroissant aux ions Na^+ , Cl^- et K^+ ($P_{\text{Na}^+} \searrow P_{\text{Cl}^-} \searrow P_{\text{K}^+}$). La différence de potentiel mesurée à leur niveau correspond à un potentiel de diffusion du Na^+ auquel s'oppose un potentiel de diffusion du Cl^- .

Les membranes formant la face séreuse sont perméables aux ions K^+ , Na^+ et Cl^- ($P_{K^+} \searrow P_{Na^+}$). La DP mesurée à leur niveau correspond à un potentiel de diffusion du K^+ auquel s'oppose un faible potentiel dû au Na^+ . La distribution du Cl^- entre la cellule et la solution baignant la face séreuse est subordonnée à la distribution du K^+ .

L'application numérique de l'équation des champs constants (équation de Goldman) rendue possible grâce à la détermination des coefficients de perméabilité des membranes aux différents ions permet de calculer des valeurs de potentiels qui correspondent exactement aux valeurs mesurées et confirme ainsi la nature électrochimique de ces potentiels.

3. L'épithélium cilié nasal prélevé chez le lapin, le cobaye et l'homme est le siège d'une DP qui varie de 2 à 6 mV. Le profil électrique, déterminé chez le lapin, est en forme de « creux » : le liquide intracellulaire est négatif par rapport aux solutions baignant les deux faces de l'épithélium. La face externe est négative par rapport à la face interne. Les membranes formant la face muqueuse sont perméables dans l'ordre décroissant aux ions Cl^- , Na^+ et K^+ ($P_{Cl^-} \searrow P_{Na^+} \searrow P_{K^+}$) ; la DP mesurée à leur niveau correspond à un potentiel de diffusion du Cl^- .

L'épithélium cilié trachéal prélevé chez le lapin présente une DP qui varie de 10 à 60 mV. La face externe est négative par rapport à la face interne. Le profil électrique est, suivant les mesures, en forme de « creux » ou d'« escalier ». Les caractères de perméabilité passive sont identiques à ceux de l'épithélium cilié nasal. La DP mesurée de part et d'autre des membranes de la face muqueuse est attribuée, selon le profil électrique considéré, soit à un potentiel de diffusion du Cl^- , soit à un transport actif de l'anion vers la lumière respiratoire.

Les caractères de perméabilité des membranes de la face séreuse des diverses préparations nasales et trachéales pourvues d'un épithélium cilié sont les mêmes que ceux mis en évidence au niveau de l'épithélium nasal de type épidermoïde. Ce dernier présente des caractères identiques, qu'il soit prélevé chez le porc ou chez l'homme.

CHAPITRE III

Echanges de matière à travers l'épithélium respiratoire

Mesure des flux de sodium, de potassium et de chlore

Les données actuelles de la microscopie électronique permettent de comprendre la structure fine de l'épithélium respiratoire ainsi que les voies d'échange de matière entre les deux faces de celui-ci ; nous en avons discuté au chapitre I. Nous avons insisté sur l'existence d'une coaptation particulièrement étroite des cellules entre elles dans la partie superficielle de la couche épithéliale. A ce niveau, les membranes des cellules contiguës sont soudées les unes aux autres et les substances se déplaçant d'une face à l'autre de l'épithélium doivent inévitablement passer au travers du protoplasme. Comme cette zone de soudure ne représente qu'une petite partie de la membrane cellulaire et que, sous cette zone, existent de larges espaces libres séparant les cellules, les échanges de matière entre le liquide interstitiel et la couche de mucus s'opèrent grâce à la participation de la presque totalité de la membrane cellulaire. Toute substance passant d'un compartiment à l'autre doit donc traverser, d'une part, la membrane limitant la face externe de l'épithélium et, d'autre part, la membrane limitant les cellules en profondeur, d'une zone de soudure à l'autre.

Ainsi que nous l'avons démontré dans le chapitre II, ces deux types de membranes sont le siège de potentiels de diffusion. Ces derniers sont différemment répartis sur les deux faces de l'épithélium, ce qui indique que les membranes n'y ont pas la même structure. D'autre part, on ne peut concevoir l'existence de ces potentiels que si les concentrations ioniques du liquide intracellulaire restent différentes des concentrations ioniques des liquides au contact des deux faces de l'épithélium. On doit donc suspecter la présence, à la périphérie des cellules, de mécanismes assurant un transport actif d'ions. La recherche de tels mécanismes au niveau de l'épithélium respiratoire fait l'objet du présent chapitre.

I. — CONSIDERATIONS THEORIQUES

Les mécanismes de transport d'une substance à travers un épithélium peuvent être rangés en deux classes principales :

Le mouvement passif : déplacement s'accompagnant d'une perte d'énergie libre sans intervention du métabolisme cellulaire. L'intégrité des structures impliquées dans le mécanisme ne peut évidemment être maintenue que par un apport constant d'énergie métabolique ; néanmoins, le déplacement de la substance à travers ces structures s'accompagne de la variation d'entropie prévue par la deuxième loi de la thermodynamique*.

Le transport actif : déplacement ne pouvant s'effectuer qu'avec une dépense d'énergie métabolique et qui a comme conséquence, sur le plan physicochimique, une accumulation d'énergie libre sous la forme d'un gradient de concentration de la substance considérée.

Considérons, par exemple, une substance se trouvant à la concentration C_1 dans un compartiment I séparé du compartiment II par une membrane à travers laquelle la substance se déplace passivement. Le flux, c'est-à-dire la quantité de substance franchissant l'unité de surface par unité de temps, est égal à

$$M_1 = Kf_1C_1 \text{ où,}$$

M_1 représente le flux de la substance allant du compartiment I vers le compartiment II.

K , le coefficient de perméabilité, est une constante qui dépend des caractéristiques de la membrane vis-à-vis de la substance étudiée. f_1 est le coefficient moyen d'activité de la substance.

S'il existe une différence de potentiel de part et d'autre de la membrane et si la substance dont on étudie le flux est ionisée, il faut faire intervenir dans l'équation du flux la charge de l'ion et la différence de potentiel :

$$M_1 = Kf_1C_1e^{-\frac{ZF}{RT}(E_1 - E_2)} \quad (2) \text{ où,}$$

Z , F , R et T ont la signification déjà précisée page 58, $E_1 - E_2$ représente la différence de potentiel existant entre les solutions 1 et 2.

* La seconde loi de la thermodynamique exprime la tendance spontanée d'un système, laissé à lui-même, à s'homogénéiser et à atteindre le niveau énergétique le plus bas.

L'équation signifie donc que le flux d'un ion se déplaçant passivement à travers la membrane est exclusivement déterminé d'une part par le gradient de potentiel électrochimique, et d'autre part par les caractéristiques de la membrane vis-à-vis de cet ion [dans l'équation (2), ces caractéristiques sont définies par K].

Il est malheureusement impossible d'attribuer à K une valeur exacte et une telle équation ne permet pas de définir la nature du mouvement d'un ion. Pour atteindre ce but, Ussing (1949) et Teorell (1949 et 1950) ont utilisé le rapport des flux. Dans ces conditions,

$$\frac{M_1}{M_2} = \frac{f_1 C_1}{f_2 C_2} e^{-\frac{ZF}{RT} (E_1 - E_2)} \quad (3) \text{ où,}$$

M_1 est le flux de la substance allant du compartiment I vers le compartiment II.

M_2 le flux de substance allant du compartiment II vers le compartiment I. Si les solutions baignant les deux faces de la muqueuse sont identiques, (3) devient :

$$\frac{M_1}{M_2} = e^{-\frac{ZF}{RT} (E_1 - E_2)} \quad (4)$$

$$\text{ou } \ln \frac{M_1}{M_2} = -\frac{ZF}{RT} (E_1 - E_2) \quad (5)$$

(5) peut s'écrire à température ordinaire et en passant aux logarithmes décimaux :

$$\log \frac{M_1}{M_2} = \frac{E_1 - E_2}{0,058} \quad (6)$$

où $E_1 - E_2$ est exprimé en volt.

On peut, dès lors, à l'aide d'une force électromotrice externe annuler la différence de potentiel $E_1 - E_2$ et (6) devient :

$$\log \frac{M_1}{M_2} = 0 ; \text{ ou } \frac{M_1}{M_2} = 1 ; \text{ ou } M_1 = M_2 \quad (7)$$

Pour un ion se déplaçant passivement, le rapport des flux est donc égal à 1. Mais si un ion est transporté activement, $\frac{M_1}{M_2}$ sera différent de 1.

Les paramètres de l'équation (3) sont tous accessibles à l'expérimentation et, dans ces conditions, il est possible de déterminer si le mouvement d'une substance se fait selon la deuxième loi de la thermo-

dynamique (c'est-à-dire d'un compartiment à potentiel électrochimique élevé vers un compartiment à potentiel électrochimique bas) ou selon un processus de transport actif.

Dans l'éventualité d'un tel transport actif, par exemple de sodium, comme au niveau de la peau isolée de grenouille à travers laquelle le cation est transporté activement de la face muqueuse vers la face séreuse (Ussing et Zerahn, 1951), la force E_{Na} ou énergie provenant du métabolisme cellulaire et assurant l'asymétrie des flux devra être introduite dans l'équation :

$$\ln \frac{M_1}{M_2} = - \frac{ZF}{RT} E_{Na} \quad (8) \text{ où,}$$

M_1 représente le flux de sodium de la solution 2 (au contact de la face muqueuse) vers la solution 1 (au contact de la face séreuse) : *flux entrant*.

M_2 représente le flux en direction opposée : *flux sortant*.

$$(8) \text{ peut s'écrire } E_{Na} = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{M_1}{M_2} \quad (9)$$

ou bien, à température ordinaire (20°C) et en passant aux logarithmes décimaux :

$$E_{Na} \text{ (mV)} = 58 \log \frac{M_1}{M_2} \quad (10)$$

L'intensité du courant électrique utilisé pour abolir la DP au cours de la mesure des flux est la résultante d'un ou de plusieurs processus de transport actif présents au sein de la préparation. Si, comme au niveau de la peau de grenouille, le Na est le seul ion transporté activement, l'intensité du courant sera égale à E_{Na} . Cette valeur sera inférieure à E_{Na} si un anion est transporté dans la même direction ou un autre cation dans la direction opposée ; elle sera supérieure à E_{Na} dans la situation inverse.

II. — METHODES

Les flux de sodium, de potassium et de chlore ont été mesurés à l'aide de radio-isotopes. Des fragments de muqueuse nasale ou trachéale prélevés chez l'homme, le porc et le lapin ont servi de matériel biologique.

La dissection des préparations et leur montage dans le dispositif expérimental sont réalisés comme il est décrit au chapitre I. Un écran est placé le long des bords supérieur et latéraux des cadres qui main-

tiennent le fragment de muqueuse, afin d'éviter les contaminations, par éclaboussures, d'une chambre à l'autre.

Après stabilisation de la DP en solution RCl, le contenu des chambres est remplacé par un volume précis (généralement 5 ml) de solution fraîche ; puis, le radioélément dont on va étudier le flux est introduit dans l'un des compartiments du dispositif expérimental. Pour mesurer la vitesse d'apparition de cet élément dans le compartiment opposé, il suffit d'y prélever, à intervalles réguliers, un volume connu de la solution et d'en mesurer la radioactivité. Connaissant la radioactivité de départ et la concentration de l'ion considéré dans le premier compartiment ainsi que la surface de l'épithélium qui sépare les deux solutions, on peut calculer facilement le flux de l'élément étudié.

Dans un certain nombre d'expériences, les flux sont mesurés sur chaque préparation dans une seule direction. Nous utilisons alors le ^{24}Na , le ^{42}K et le ^{36}Cl fournis par le Centre d'Energie Nucléaire de Mol.

Le ^{24}Na est livré sous forme de NaCl en solution à 9 g % ; l'activité varie de 1 à 6 millicuries par millilitre. L'activité introduite dans la solution baignant l'une des deux faces de l'épithélium est d'environ 0,1 millicurie.

Le ^{42}K est fourni sous forme de KCl en solution également à 9 g % ; l'activité est d'environ 1 millicurie par millilitre. La quantité de solution active utilisable est limitée par la faible teneur en potassium de la solution RCl baignant l'épithélium. De façon à obtenir une concentration égale en potassium dans les deux compartiments de notre dispositif, nous ajoutons du côté actif 200 λ de la solution de KCl marqué dans 5 ml d'une solution RCl préparée au préalable sans potassium.

Le ^{36}Cl est livré sous forme de HCl que l'on neutralise par la soude. La solution de NaCl ainsi obtenue est alors titrée, le chlore par potentiométrie, le sodium par photométrie de flamme. Cette solution est utilisée pour la préparation de la solution RCl radioactive.

Quinze minutes environ après l'introduction du traceur, un prélèvement est effectué dans chaque compartiment. L'échantillon provenant de la solution d'incubation radioactive est utilisé pour calculer la radioactivité de l'ion considéré. L'échantillon issu de l'autre chambre donne l'activité de ce milieu à un moment qui représente le temps zéro ; cette activité est ensuite mesurée régulièrement à l'aide de prélèvements réalisés toutes les trente à soixante minutes pendant deux à quatre heures.

Tous les échantillons, d'un volume de 250 λ , sont prélevés en double avec des micropipettes auto-zéro E-mil puis remplacés dans les

chambres correspondantes par un volume équivalent de solution inactive.

Les échantillons de ^{24}Na recueillis au cours des expériences faites sur la muqueuse nasale de porc sont introduits dans des nacelles d'aluminium dont le fond est recouvert de papier siliconé très fin, collé à l'aide d'une solution de glucose à 5 %. Ils sont évaporés sur plaque chauffante, puis l'activité est mesurée à l'aide d'un tube de Geiger Muller* muni d'une échelle de comptage. Cet appareil mesure le rayonnement β émis par le radio-isotope.

Les échantillons de ^{24}Na prélevés au cours des expériences faites chez le lapin et l'homme sont placés dans des tubes de verre, puis directement comptés dans le passeur automatique Philips P.W 4.003, par spectrométrie γ . Le même mode de comptage est utilisé pour les échantillons de ^{42}K .

Les échantillons de ^{36}Cl sont introduits dans des fioles de verre, puis additionnés de 0,1 ml d'hyamine diluée cinq fois et de 10 ml d'un mélange scintillant (PPO/POPOP/toluène); ils sont ensuite comptés dans un passeur automatique « TRI-CARB » (Packard Instrument Company) par spectrométrie β .

Le calcul des flux est effectué en tenant compte de la décroissance du traceur utilisé en cours de comptage s'il s'agit de ^{24}Na et ^{42}K , de la valeur du bruit de fond et de la dilution de l'activité produite par l'addition de solution inactive dans les chambres.

Etant donné que les préparations biologiques qui servent à l'expérimentation ne sont jamais rigoureusement identiques, les flux mesurés dans les deux directions ne sont parfaitement comparables que lorsque les mesures sont faites sur la même préparation. Mais cette mesure simultanée des flux entrants et sortants n'est réalisable que lorsqu'on dispose de deux isotopes du même élément. Ces isotopes ayant des périodes et des énergies différentes peuvent être détectés séparément dans le même échantillon : c'est la technique des doubles traceurs mise au point en 1951 par Ussing et Zerahn.

Cette technique n'est applicable qu'à l'aide du chlore et du sodium dont les deux isotopes disponibles sont ^{36}Cl et ^{38}Cl , ^{24}Na et ^{22}Na .

^{38}Cl a malheureusement une période très courte de trente minutes. Son utilisation ne serait possible que si l'expérimentation était menée au voisinage immédiat d'un réacteur.

Nous n'avons donc pu appliquer la technique des doubles traceurs qu'au moyen des isotopes du sodium.

Cet appareil est le seul dont nous disposions à l'époque où ces expériences ont été réalisées.

^{24}Na a une demi-vie de 14,9 heures ; il émet un rayonnement β^- dur, donc très pénétrant, d'une énergie de 1,39 MEV et un rayonnement γ ayant deux maxima dont les énergies respectives sont de 1,38 et 2,75 MEV. ^{22}Na possède une demi-vie de 2,6 ans ; il émet deux rayonnements β^+ mous, donc peu pénétrants, dont les énergies sont de 0,54 et 1,8 MEV ainsi qu'un rayonnement γ dont l'énergie est de 1,28 MEV.

^{24}Na est introduit dans la solution au contact de la face interne (ou séreuse) de la préparation ; ^{22}Na est placé dans la solution baignant la face externe (ou muqueuse). Des échantillons de 250 λ sont prélevés simultanément dans les deux compartiments, à intervalles réguliers. On mesure immédiatement l'activité émise par ^{24}Na dans les échantillons prélevés du côté externe de la préparation. Lorsque le tube de Geiger Muller est utilisé pour le comptage (muqueuse nasale du porc), cette mesure est obtenue grâce à l'interposition, entre l'échantillon et le tube, d'un filtre en aluminium d'une épaisseur de 0,4 mm : on élimine, de la sorte, la plus grande partie du rayonnement β^+ mou émis par ^{22}Na . Lorsque la mesure est faite par spectrométrie γ à l'aide du compteur automatique Philips PW 4.003 (muqueuses nasale et trachéale du lapin, polypes nasaux humains), la sensibilité de l'appareil est réglée en fonction du spectre d'émission spécifique du ^{24}Na . Toutefois, ces mesures comportent également une faible partie de rayonnement provenant de ^{22}Na . Afin d'en connaître la valeur et de soustraire celle-ci des mesures précédentes, on pratique, quinze jours après l'expérience, c'est-à-dire après disparition pratiquement totale du rayonnement émis par ^{24}Na , la mesure de la radioactivité des mêmes échantillons, dans les mêmes conditions de comptage.

A ce moment, également, on mesure l'activité du ^{22}Na dans les échantillons prélevés du côté interne de la muqueuse.

III. — RESULTATS

A. Flux de sodium

Les flux entrants et sortants de sodium ont été déterminés isolément au moyen de ^{24}Na au niveau de fragments différents de muqueuse prélevés sur le cornet inférieur du porc. Ils ont été mesurés simultanément au niveau des autres types de préparations (muqueuse disséquée sur le septum nasal du porc, muqueuses nasale et trachéale du lapin, polypes nasaux humains) grâce à la technique des doubles traceurs (^{24}Na et ^{22}Na).

TABLEAU 3.1

**Flux de sodium à travers la muqueuse nasale prélevée
sur la tête du cornet inférieur du porc**

Flux entrants (^{22}Na)				
Expériences	Temps en min	DP en mV	ccc (1) en μA	Flux en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	30	29 à 33		0,275
	90	33 à 31		9,39
	150	31 à 25		13,65
II	30	32 à 36,5		5,57
III	30	70 à 74		0,937
	60	74 à 76,5		1,21
	90	76,5 à 74,5		3,28
	150	74,5 à 72		3,16
	180		65 à 45	5,31
	210		45 à 35	5,21
	240		35 à 32	5,21
IV	30	57,5 à 52,5		2,95
	60	52,5 à 44		3,97
	90	44 à 37		3,65
	120	37 à 37,5		3,32
	150	37,5 à 35		3,75
V	60	60,5 à 62		2,42
	120	62 à 61		4,57
Valeurs moyennes				3,99

Flux sortants (^{24}Na)				
Expériences	Temps en min	DP en mV	ccc (1) en μA	Flux en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	30	42 à 45		0,084
	90	45 à 44		0,453
	150	44 à 41		0,672
II	30	36 à 37		0,828
III	30	74,5 à 75,5		0,259
	60	75,5 à 78,5		0,382
	90	78,5 à 80		0,672
	150	80 à 81		0,506
	180		51 à 32	0,247
	210		32 à 29	0,185
	240		29 à 26	0,206
IV	30	55 à 66		0,084
	60	66 à 62		0,324
	90	62 à 55		0,408
	120	55 à 52,5		0,480
	150	55 à 45		0,510
V	60	37 à 42		0,281
	120	42 à 42,5		0,410
Valeurs moyennes				0,394

(1) ccc : courant de court-circuit.

TABLEAU 3.2
 Flux de sodium à travers la muqueuse prélevée sur la partie moyenne du septum nasal du porc

Expériences	Temps en min	DP en mV	ccc en μA	Flux entrants (^{22}Na) μeq $cm^{-2}h^{-1}$	Flux sortants (^{22}Na) μeq (1) $cm^{-2}h^{-1}$	Flux nets en μeq $cm^{-2}h^{-1}$	Flux nets en (1) $cm^{-2}h^{-1}$	ccc en mcb $cm^{-2}h^{-1}$
I	60 90 150 180	65 à 75 75 à 78 78 à 80 80 à 74		1,236 1,995 2,496 2,571	0,221 0,486 0,585 0,637	1,015 1,509 1,911 1,934		
II	60 120 180 240	24 à 35 35 à 39 39 à 33 33 à 27		1,098 2,016 2,562 2,400	0,015 0,056 0,159 0,144	1,083 1,950 2,403 2,256		
III	60 120	39 à 51 51 à 57		1,380 1,500	0,081 0,180	1,299 1,320		
Valeurs moyennes								
IV	60 120 180		41 à 49 49	1,9254 ($\sigma = 0,580$) 6,000 6,000 5,580	0,257 ($\sigma = 0,226$) 0,342 0,587 0,614	1,668 ($\sigma = 0,486$) 5,658 5,413 4,966		486 529 518
V	30 60 90		41 à 40 40 à 36,5 33,5 à 33	5,286 4,818 3,708	0,375 0,398 0,609	4,911 4,420 3,100		422 398 362
VI	60 120 180		37 37 à 39 39 à 35	2,538 4,287 6,741	0,342 0,636 1,137	2,196 3,651 5,604		385 396 385
Valeurs moyennes								
				4,995 ($\sigma = 1,312$)	0,560 ($\sigma = 0,249$)	4,435 ($\sigma = 1,211$)	427	431

 (1) Les flux sont exprimés en microéquivalents ou en millicoulombs par cm^2 de muqueuse et par heure
 $\sigma =$ écart standard.

Les tableaux 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 et 3.5 donnent en détail les résultats obtenus.

On peut constater que, quel que soit le type de préparation utilisée, les flux entrants sont tous supérieurs aux flux sortants : il existe donc un flux net de sodium de la face muqueuse vers la face séreuse de l'épithélium.

TABLEAU 3.3

Flux de sodium à travers la muqueuse prélevée sur le septum nasal du lapin

Expériences	Temps en min	DP en mV	Flux entrants (^{22}Na) en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$	Flux sortants (^{24}Na) en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$	Flux nets en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	60	1 à 2,5	4,806	3,918	0,888
	120	2,5 à 4	6,633	6,219	0,414
	180	4 à 3	6,802	6,159	0,643
	240	3 à 2	6,894	5,586	1,308
II	60	5 à 3	4,077	2,319	1,758
	120	3 à 4	3,912	2,282	1,630
	180	4 à 5,5	4,044	3,065	0,979
	240	5,5 à 5	3,683	2,725	0,958
III	60	2,25 à 4	4,560	2,275	2,285
	120	4	4,599	2,949	1,650
	180	4	3,042	2,191	0,851
IV	60	2,5 à 3	4,589	2,878	1,710
	120	3	4,559	2,191	2,367
	180	3	3,246	2,703	0,543
V	60	1,5	6,108	5,172	0,936
	120	1,5 à 3,5	5,890	4,927	0,963
	180	3,5 à 3	6,597	5,598	0,998
	240	3 à 2	6,178	5,721	0,457
VI	60	3,5	6,486	4,947	1,539
	120	3,5 à 3	6,768	5,201	1,566
	180	3 à 2	6,293	4,877	1,415
	240	2	5,513	4,655	0,858
Valeurs moyennes			5,239	4,025	1,214

Or, la concentration en sodium est identique dans les solutions baignant les deux faces de chaque préparation ; de plus, le flux net de sodium est orienté en sens opposé à celui que pourrait expliquer la différence de potentiel électrique mesurée de part et d'autre de l'épithélium. Ce flux est donc dû, de toute évidence, à un transport actif du cation.

Au cours de certaines expériences, nous avons aboli, par un courant de court-circuit, la DP spontanée existant de part et d'autre de l'épithélium nasal du porc et de l'épithélium trachéal du lapin. Cette abolition de la DP devrait normalement entraîner une augmentation

TABLEAU 3.4

Flux de sodium à travers la paroi trachéale du lapin

Expériences	Temps en min	DP en mV	ccc en μA	Flux entrants (^{24}Na) $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$	Flux sortants (^{24}Na) $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$	Flux nets en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$	Flux nets en $\text{mcb cm}^{-2}\text{h}^{-1}$	ccc en $\text{mcb cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	60 120 180	28,5 à 26,5 26,5 à 21,5 21,5 à 18,5		1,6161 3,5829 3,5836	0,5617 1,0282 1,1286	1,0544 2,5547 2,3550		
II	60 120 180	37,5 à 26 26 à 16,5 16,5 à 12,5		1,8476 2,9568 2,6334	0,7492 1,1762 1,1040	1,0984 1,7806 1,5294		
III	60 120	8,5 à 8 8 à 6,5		1,5444 3,5254	0,4970 1,4508	1,0474 2,0746		
Valeurs moyennes								
				2,6612 ($\sigma = 0,808$)	0,9619 ($\sigma = 0,454$)	1,6868 ($\sigma = 0,602$)		
IV	60 120 180		30 à 41 41 à 40 40 à 36	1,5154 2,7076 3,2904	0,5014 0,4042 1,1614	1,0140 1,8034 2,1290	110 174 204	256 291 273
V	60 120 180		46 à 45 45 à 44 44 à 32	1,8216 2,2329 2,2119	0,6197 0,8696 0,7947	1,2119 1,3633 1,4072	117 132 136	308 320 260
Valeurs moyennes								
				2,2133 ($\sigma = 0,594$)	0,7251 ($\sigma = 0,276$)	1,4881 ($\sigma = 0,407$)	145	284

 $\sigma = \text{écart standard.}$

du flux entrant et une diminution approximativement égale du flux sortant. Les mesures de flux au niveau de l'épithélium nasal du porc indiquent, au contraire, que l'augmentation du flux entrant est beaucoup plus grande que la variation correspondante du flux sortant ; le courant de dépolarisation paraît donc provoquer une augmentation du transport actif de sodium.

Si l'on compare les valeurs du flux net de sodium aux valeurs du courant de court-circuit en exprimant ces valeurs par une même unité.

TABLEAU 3.5

Flux de sodium à travers l'épithélium de polypes nasaux humains

Expériences	Temps en min	DP en mV	Flux entrants (^{22}Na) en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$	Flux sortants (^{24}Na) en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$	Flux nets en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	60	9 à 9,5	2,8751	1,2225	1,6526
	120	9 à 7	3,9416	2,1960	1,7456
	180	7 à 6	4,1180	2,5472	1,5708
II	60	2,5	4,0972	2,1946	1,9026
	120	2,5 à 2	5,3753	3,1714	2,2039
	180	2 à 1	5,4163	3,5422	1,8741
III	60	2,75	3,7436	0,9015	2,8421
	120	2,75 à 3	4,5519	2,1182	2,4337
	180	3 à 2	4,9827	2,2290	2,7337
Valeurs moyennes			4,3446	2,2358	2,1065

le millicoulomb par cm^2 et par heure*, on constate qu'au niveau de l'épithélium nasal du porc les deux paramètres ont des valeurs très voisines. Les moyennes calculées sont respectivement de 427 et 431 millicoulombs cm^{-2} heure $^{-1}$. Il est donc vraisemblable que le sodium est le seul ion transporté activement.

Par contre, au niveau de l'épithélium trachéal du lapin, les valeurs du courant de court-circuit sont de beaucoup supérieures à celles du flux net de sodium. Ce dernier doit donc s'accompagner soit du transport actif d'un autre cation dans la même direction, soit du transport actif d'un anion en direction opposée.

B. Flux de potassium

Les flux de potassium ont été mesurés dans les deux directions à travers des fragments différents de muqueuse nasale et de muqueuse

* 1 ampère équivalent transporte 96.500 coulombs et un ampère correspond à 1 coulomb par seconde.

TABLEAU 3.6

Flux de potassium à travers la muqueuse prélevée sur le septum nasal du lapin

FLUX ENTRANTS			
Expériences	Temps en min	DP en mV	Flux entrants $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	60	1,5	0,0137
	120	1,5 à 3,5	0,0898
	180	3,5 à 3	0,1322
	240	3 à 3,5	0,1653
II	60	1 à 2,5	0,1104
	120	2,5 à 1,75	0,2281
	180	1,75 à 2	0,2853
	240	2 à 3	0,3270
III	60	2 à 1,25	0,1990
	120	1,25	0,3876
	180	1,25	0,3570
IV	60	4	0,1784
	120	4 à 4,5	0,2837
	180	4,5 à 4	0,3042
V	60	1 à 3	0,2833
	120	3 à 2	0,2292
	180	2 à 1	0,2614
	240	1 à 0	0,3235
Valeurs moyennes		2,3	0,2310

FLUX SORTANTS			
Expériences	Temps en min	DP en mV	Flux sortants $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	60	1,5	0,0740
	120	1,5 à 1,75	0,3360
	180	1,75 à 2,25	0,3192
	240	2,25 à 1,5	0,3232
II	60	2 à 3	0,0962
	120	3 à 1,75	0,2569
	180	1,75 à 1	0,2858
	240	1	0,3078
III	60	1 à 2,25	0,3948
	120	2,25	0,5910
	180	2,25 à 0,5	0,4575
IV	60	6,5	0,2475
	120	6,5 à 5,5	0,3735
	180	5,5 à 4,5	0,5333
	240	4	0,5316
V	60	1 à 2,5	0,2646
	120	2,5	0,4560
	180	2,5 à 2,75	0,4917
	240	2,75 à 1,5	0,5318
Valeurs moyennes		2,3	0,3585

TABLEAU 3.7

Flux de potassium à travers la paroi trachéale du lapin

FLUX ENTRANTS			
Expériences	Temps en min	DP en mV ou ccc en μA	Flux en $\mu eq\ cm^{-2}h^{-1}$
I	60	53 à 51,5 mV	0,000636
	120	51,5 à 49,5 mV	0,002280
	180	49,5 à 42 mV	0,004602
	240	42 à 43 mV	0,005418
II	60	10 à 12 mV	0,019884
	120	12 à 13,5 mV	0,027010
	180	13,5 à 11,5 mV	0,036596
III	60	14,5 à 18,5 mV	0,010978
	120	18,5 à 16,5 mV	0,012966
	180	16,5 à 15 mV	0,02625
	240	15 à 17 mV	0,03555
IV	60	13 à 4,5 mV	0,03282
	120	4,5 à 1,5 mV	0,04370
V	60	22 à 32 μA	0,031026
	120	32 à 17 μA	0,032732
	180	37 à 19,5 μA	0,079182
Valeurs moyennes intéressant les préparations non court-circuitées		23,3 mV	0,0199
FLUX SORTANTS			
Expériences	Temps en min	DP en mV ou ccc en μA	Flux en $\mu eq\ cm^{-2}h^{-1}$
I	60	40 à 24,5 mV	0,060430
	120	24,5 à 15,5 mV	0,064884
	180	15,5 à 14 mV	0,102132
	240	14 à 13 mV	0,087476
II	60	13,5 à 14 mV	0,08632
	120	31 à 28 μA	0,081568
	180	28 à 25 μA	0,085726
III	60	22 à 33,5 mV	0,02998
	120	33,5 à 34,5 mV	0,0580
	180	34,5 à 27,5 mV	0,06870
	240	27,5 à 25,5 mV	0,07850
IV	60	30 à 21,5 mV	0,06290
	90	21,5 à 22,5 mV	0,10305
	120	40 à 30 μA	0,046844
	150	30 à 33 μA	0,04284
	180	33 à 31 μA	0,050856
	240	16 à 10,5 mV	0,10246
V	60	40 à 43 μA	0,032316
	120	43 à 45 μA	0,035788
	180	45 à 37 μA	0,079358
Valeurs moyennes intéressant les préparations non court-circuitées		23 mV	0,0977

trachéale de lapin. Chaque expérience comporte la détermination d'un flux entrant et d'un flux sortant. Chacun d'eux est mesuré soit à travers l'épithélium prélevé au niveau de l'une des deux faces du septum nasal, soit à travers un fragment de paroi trachéale provenant du même animal.

Ainsi que l'indiquent les tableaux 3.6 et 3.7, les flux sortants sont tous supérieurs aux flux entrants. Les valeurs moyennes respectives sont de 0,3585 et 0,2310 microéquivalent $\text{cm}^{-2} \text{heure}^{-1}$, soit un rapport de 1,55 pour la muqueuse nasale. Ces valeurs sont de 0,0977 et 0,0199 microéquivalent $\text{cm}^{-2} \text{heure}^{-1}$, soit un rapport de 4,8 pour la muqueuse trachéale. Il existe donc un flux net de potassium de la face séreuse vers la face muqueuse de l'épithélium respiratoire. Comme il s'agit d'un cation et que la face externe de la muqueuse est chargée négativement par rapport à la face interne, il convient de calculer le rapport des flux dont l'asymétrie est déterminée uniquement par la DP existant de part et d'autre de l'épithélium. Ce calcul peut être effectué

grâce à l'équation (6) : $\log \frac{M_m}{M_s} = \frac{E}{0,058}$. Pour la muqueuse nasale,

$\log \frac{M_m}{M_s} = \frac{0,0023}{0,058} = 0,0396$ et $\frac{M_m}{M_s} = 1,095$. Pour la muqueuse

trachéale, $\log \frac{M_m}{M_s} = \frac{0,023}{0,058} = 0,396$ et $\frac{M_m}{M_s} = 2,5$. Ces valeurs

sont, toutes deux, inférieures à celles du rapport mesuré. Il existe donc tant au niveau de la muqueuse nasale que de la muqueuse trachéale un transport actif de potassium vers la face muqueuse de l'épithélium.

C. Flux de chlore

Comme les flux de potassium, les flux de chlore ont été mesurés séparément dans les deux directions à travers les épithéliums nasal et trachéal du lapin.

Les tableaux 3.8 et 3.9 montrent que les flux entrants et sortants sont très importants, mais assez variables d'une préparation à l'autre. Ils s'échelonnent entre 3 et 8 microéquivalents $\text{cm}^{-2} \text{heure}^{-1}$. En comparant les valeurs des flux mesurés dans les deux directions au niveau des diverses préparations, on peut voir que les flux sortants sont tantôt inférieurs, tantôt supérieurs aux flux entrants. Il n'est donc pas possible, à la suite des expériences faites au moyen d'un seul traceur, d'envisager l'existence d'un flux net de chlore vers la face muqueuse ou la face séreuse de l'épithélium respiratoire. Les valeurs moyennes des flux entrants et sortants sont d'ailleurs approximativement égales. Dans l'hypothèse d'un mouvement passif de chlore à travers l'épithé-

TABLEAU 3.8

Flux de chlore à travers la muqueuse prélevée sur le septum nasal du lapin

FLUX ENTRANTS			
Expériences	Temps en min	DP en mV	Flux entrants $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	60	1,5 à 1,75	8,688
	120	1,75	7,866
	180	1,75	8,433
	240	1,75	5,913
II	60	1 à 1,5	5,868
	120	1,5 à 2	6,492
	180	2	6,504
	240	2	6,630
III	60	5,5 à 4,5	3,915
	120	4,5 à 4	4,328
	180	4 à 3,5	4,290
IV	60	2	4,270
	120	2 à 2,75	5,855
	180	2,75 à 2,5	5,012
V	60	4,25 à 3	3,515
	120	3 à 3,5	5,639
	180	3,5	4,520
Valeur moyenne			5,749

FLUX SORTANTS			
Expériences	Temps en min	DP en mV	Flux sortants $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	60	5,5 à 4	3,132
	120	4 à 4,5	5,192
	180	4,5 à 2,25	4,992
	240	2,25 à 2	4,260
II	60	2 à 3	3,642
	120	3 à 2	4,467
	180	2 à 1	4,495
	240	1 à 0,5	6,189
III	60	5 à 1,5	4,280
	120	1,5	6,872
	180	1,5	7,287
IV	60	1,5	8,412
	120	1,5	8,916
	180	1,5 à 1	7,432
V	60	3,5 à 4	4,175
	120	4 à 4,5	5,522
	180	4,5 à 1	5,760
Valeur moyenne			5,583

TABLEAU 3.9

Flux de chlore à travers la paroi trachéale du lapin

FLUX ENTRANTS			
Expériences	Temps en min	DP en mV	Flux en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	60	15 à 8,5	4,120
	120	8,5 à 3,5	5,170
II	60	7 à 14,5	1,8004
	120	14,5 à 10	4,7396
	180	10 à 6	5,3102
III	60	23 à 22,5	2,1642
	120	22,5 à 2	3,1206
IV	60	19,5 à 25	2,7020
	120	25 à 22,5	4,3672
	180	22,5 à 21,5	4,7884
	240	8,5 à 7,25	5,6448
V	60	10 à 13	3,3968
	120	13 à 9	4,6414
	180	9 à 8,5	7,3506
Valeur moyenne			4,236

FLUX SORTANTS			
Expériences	Temps en min	DP en mV	Flux en $\mu\text{eq cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
I	60	6,5	3,096
	120	6,5 à 4,5	4,582
II	60	17 à 18	1,5752
	120	18 à 11,5	4,5202
	180	11,5 à 10	5,2808
III	60	23 à 27	1,89458
	120	27 à 23,5	4,04412
	180	23,5 à 10	4,89262
IV	60	32 à 30	2,5106
	120	30 à 27	4,8164
	180	27 à 23,5	5 0802
	240	15 à 14,5	4,4368
V	60	16,5 à 15,5	2,4470
	120	15,5 à 9	5,1888
	180	9 à 8,5	8,5520
Valeur moyenne			4,194

lium, la DP relativement élevée qui existe de part et d'autre des préparations trachéales devrait entraîner une asymétrie des flux dans le sens d'un mouvement prépondérant de l'anion vers la face séreuse de la muqueuse. Puisqu'en considérant les valeurs moyennes des flux mesurés dans les deux directions, nous ne constatons pas cette asymétrie, nous arrivons à la conclusion qu'il existe un transport actif de chlore vers la face muqueuse de l'épithélium trachéal.

La supériorité des valeurs du courant de court-circuit par rapport à celles du transport actif de sodium vers la face séreuse vient encore corroborer l'existence du transport actif d'un anion vers la lumière respiratoire.

DISCUSSION

La muqueuse respiratoire est, suivant son origine, le siège d'un ou de plusieurs transports actifs d'ions.

Voyons quelle signification leur attribuer.

1. Le transport actif de sodium de la face muqueuse vers la face séreuse de l'épithélium est mis en évidence sur toute l'étendue des voies respiratoires. En témoigne un flux net du cation dirigé en sens opposé à celui que pourrait expliquer la différence de potentiel existant de part et d'autre de l'épithélium.

Exception faite pour la muqueuse nasale prélevée chez le porc, nous avons mesuré les flux d'ions seulement à travers l'épithélium superficiel. C'est donc à ce niveau qu'il faut localiser le transport de sodium. Cette constatation est d'un grand intérêt, car elle permet d'attribuer à l'épithélium superficiel un rôle qui n'avait jamais été soupçonné jusqu'à présent et qui tient cependant, comme nous le verrons ultérieurement, une place importante parmi les différents mécanismes qui règlent la composition du mucus.

Le transport actif de sodium n'est évidemment pas l'apanage exclusif du tractus respiratoire.

On le rencontre non seulement au sein de tissus fonctionnellement très différents, mais appartenant aussi à des espèces zoologiques très éloignées (Schoffeniels, 1959). Les travaux qui lui ont été consacrés indiquent qu'il semble fondamentalement lié à l'activité de la matière vivante. Son rôle est de maintenir une différence de composition entre les milieux intra- et extracellulaires. On sait, en effet, qu'en général le sodium est moins concentré à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur, l'inverse étant vrai pour le potassium. L'étude des caractères de perméabilité des membranes cellulaires au niveau de structures aussi dif-

férentes que le muscle de mammifères, la peau de grenouille, l'érythrocyte des vertébrés, l'électroplaque des poissons électriques s'interprète le mieux en admettant l'existence d'une absorption intracellulaire de potassium par un mécanisme d'échange forcé avec le sodium transporté activement en dehors de la cellule. Cet échange apparaît donc comme un mécanisme type de l'établissement de la différence de composition de l'intérieur de la cellule par rapport à l'extérieur aussi bien chez les êtres unicellulaires que chez les vertébrés.

Cependant, au cours de leur différenciation, les êtres multicellulaires ont acquis des structures au sein desquelles le transport actif semble être la fonction principale sinon le but même de la différenciation. Le rein, la muqueuse gastrique, la peau des batraciens et des reptiles sont des exemples désormais bien connus. Cette propriété acquise au cours de l'évolution de transporter un ion dans une seule direction, fait penser qu'il s'agit d'une adaptation du mécanisme présent au niveau de toutes les cellules. L'asymétrie du transport actif de sodium peut, en effet, s'expliquer par la perte au niveau de l'une des faces de la cellule, de la possibilité de transporter activement le cation.

Le schéma de la figure 3.1 extraite d'un travail de Schoffeniels (1959) représente la situation d'une cellule dans laquelle est maintenue une concentration en potassium supérieure à celle du milieu qui la baigne et celle d'une cellule à travers laquelle s'opère un transport de sodium. La cellule 2 échange Na^+ contre K^+ au niveau des faces en contact avec A et B. Il y a maintien d'une concentration élevée en K^+ à l'intérieur de la cellule. Si la face en contact avec la solution A perd le transport actif et acquiert une perméabilité sélective au Na^+ , il y aura non seulement maintien d'une concentration élevée en K^+ à l'intérieur de la cellule, mais aussi un transport de sodium de A en B. C'est ce que nous observons au niveau de l'épithélium respiratoire : un transport actif de sodium dirigé vers la solution baignant la face interne se produit au niveau des membranes formant cette face. Ainsi, à partir d'un système biochimique maintenant la différence de composition entre les cellules et le milieu qui les entoure, se réalise, au niveau de l'épithélium respiratoire, le passage de Na^+ de la couche de mucus vers l'intérieur de l'organisme. Ce passage s'effectue grâce à un remaniement de la distribution, à la surface des cellules, des mêmes propriétés de leur membrane. Il s'agit là d'un bel exemple de radiation physiologique telle qu'elle est définie par Florkin (1963).

Un autre type d'expérience vient confirmer le rôle fondamental joué par ce mécanisme dans la régulation des concentrations ioniques intracellulaires : c'est l'étude des effets produits par un inhibiteur du

transport actif de sodium sur la différence de potentiel mesurée entre les deux faces de l'épithélium nasal prélevé chez le porc.

On sait que l'une des caractéristiques fondamentales du transport actif est qu'il dépend du métabolisme cellulaire pour la fourniture de l'énergie indispensable au fonctionnement du système. Cette dépendance est bien démontrée par les travaux qui traitent des relations métaboliques du transport actif au niveau de structures telles que la

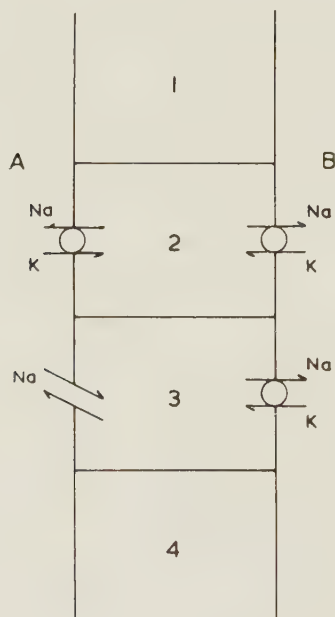


FIG. 3.1. — Schéma illustrant l'évolution d'un tissu épithélial séparant deux milieux liquides A et B (d'après Schoffeniels, 1959).

2: Stade primitif, pas de transfert net à travers la membrane.

3: Stade ultérieur, transport net de Na à travers le tissu, de la solution A à la solution B.

muqueuse gastrique (Davies, 1951), le rein (Mudge, 1951), la peau de grenouille (Fuhrman, 1952), l'axone géant (Hodgkin et Keynes, 1954), l'électroplaque (Schoffeniels, 1959). On a en effet constaté que les inhibiteurs du métabolisme (cycle de Krebs, glycolyse...,) tel le 2-4 dinitrophénol, suppriment le transport actif du sodium (Schoffeniels, 1955 ; Baillien *et al.*, 1961). Si donc au niveau de l'épithélium respiratoire, ce transport joue bien le rôle fondamental qui lui est généralement reconnu dans le maintien des concentrations cationiques du milieu intracellulaire, son inhibition devrait entraîner l'abolition des

potentiels mesurés de part et d'autre des membranes cellulaires et que nous avons identifiés à des potentiels de diffusion.

Et, en effet, lorsqu'on ajoute du 2-4 dinitrophénol dans les solutions baignant les deux faces de l'épithélium nasal du porc, la DP mesurée entre les deux faces de la préparation diminue rapidement. Si, après quelques minutes, on élimine le produit en remplaçant plusieurs fois à la suite les solutions au contact de la préparation, la DP s'élève progressivement et tend à reprendre une valeur proche de l'état initial (fig. 3.2). L'action du 2-4 dinitrophénol est donc réversible ; dès que le transport actif peut à nouveau fonctionner, après élimination de l'inhibiteur, les potentiels reprennent une valeur normale.

Notons, d'autre part, qu'il existe des arguments expérimentaux en faveur d'une participation directe de l'ATP au cours du transport actif des ions (Gardos, 1954 ; Caldwell, 1956 ; Caldwell *et al.*, 1957, 1959, 1960 ; Whittam, 1958 ; Caldwell, 1960 ; etc.). Bien que nous n'ayons réalisé aucune expérience à ce sujet, il est raisonnable de considérer que comme pour les autres systèmes cellulaires étudiés, l'ATP représente au niveau de l'épithélium respiratoire, la source directe d'énergie déterminant le transport actif.

Le transport actif de sodium joue donc un rôle prépondérant parmi les mécanismes qui assurent l'ionorégulation du liquide intracellulaire. Aussi est-il logique d'attribuer à la concentration locale en sodium le rôle régulateur de l'activité du système.

Si on annule la DP existant entre les deux faces de l'épithélium par un courant de court-circuit, ce dernier est transporté notamment par le sodium et le potassium. Les membranes cellulaires formant la face externe de l'épithélium sont sélectivement perméables au sodium ; celles formant la face interne le sont au potassium. Le passage du courant entraînera donc une entrée de sodium dans le liquide intracellulaire à travers les membranes de la face externe et une sortie de potassium à travers les membranes de la face interne. Ces déplacements auront pour conséquence non seulement une diminution de la concentration en potassium, mais encore une augmentation de la concentration en sodium. Il en résultera une diminution des gradients de concentration de part et d'autre des membranes, ainsi qu'une réduction des potentiels électrochimiques correspondants.

Les figures 3.3 et 3.4 montrent l'évolution de la DP mesurée entre les deux faces de l'épithélium après l'arrêt d'un courant dépolarisant dont on fait varier l'intensité et la durée. On peut voir qu'immédiatement après la rupture du courant, la DP est, comme prévu, moins élevée qu'avant le passage du courant. Mais elle rejoint rapidement la valeur initiale. La réduction de la DP et le temps nécessaire à son

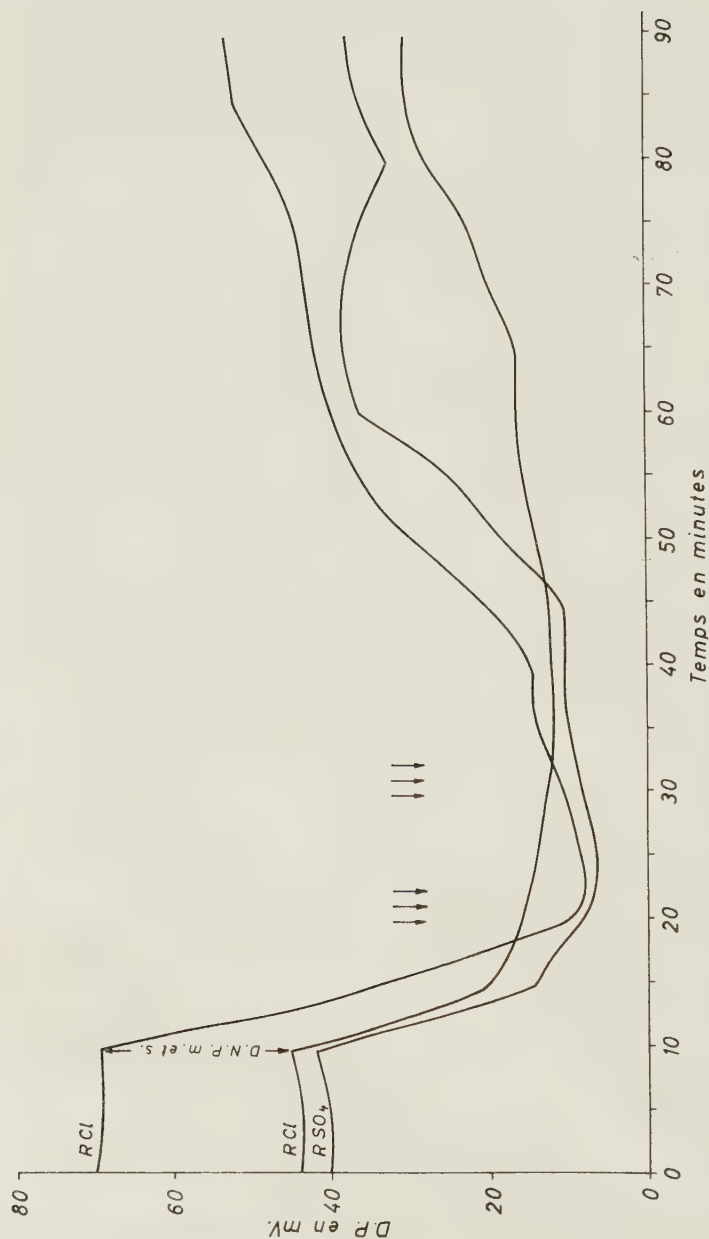


FIG. 3.2. — Action du 2,4 dinitrophénol sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal de transition du porc.

En ordonnées: DP exprimée en mV. En abscisses: Temps en minutes.

Après stabilisation de la DP, du DNP est ajouté aux deux solutions baignant les faces séreuse et muqueuse de l'épithélium de manière à obtenir une concentration locale en DNP de 0,1 mM/L. Dix et vingt minutes après l'introduction du DNP, on réalise plusieurs remplacements successifs (indiqués par des flèches) des solutions au contact de l'épithélium par une solution dépourvue de l'inhibiteur afin d'éliminer complètement ce dernier.

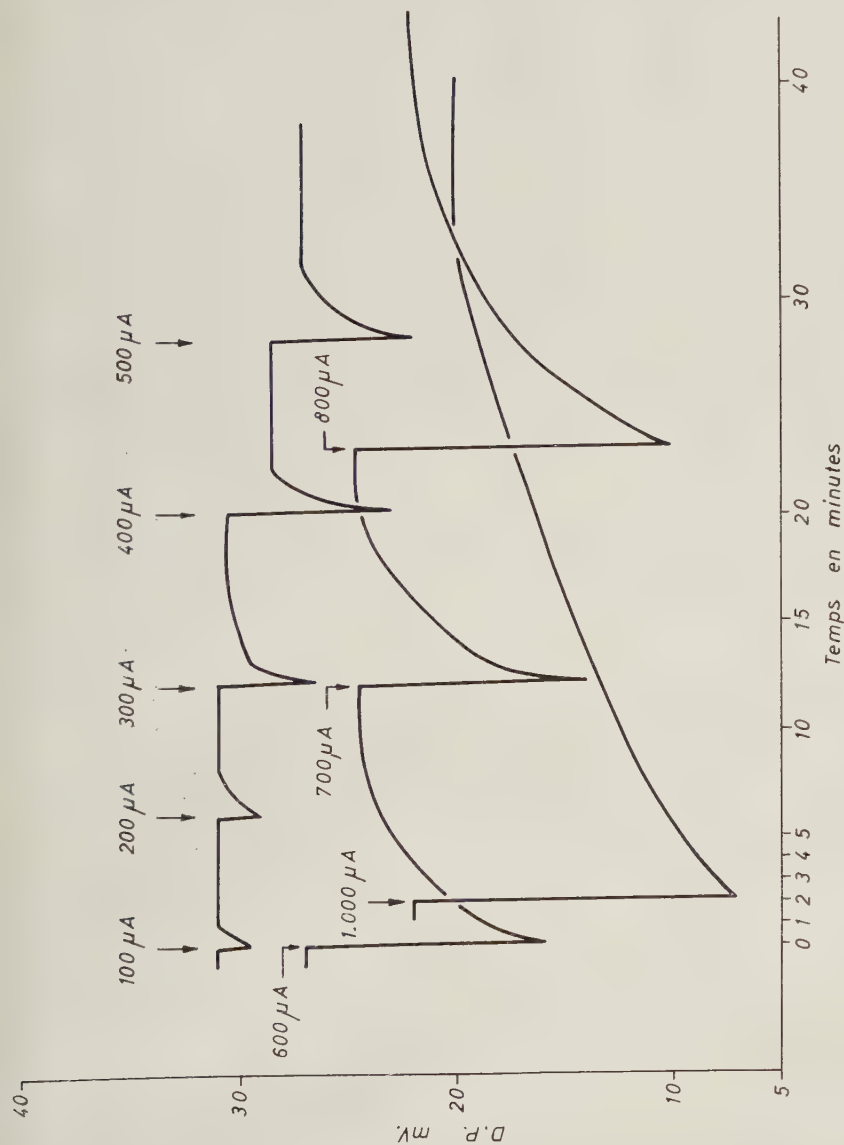


FIG. 3.3. — Effet de l'intensité du courant de dépolarisation sur la DP mesurée entre deux faces de l'épithélium nasal de transition du porc.

En ordonnées: DP exprimée en mV. En abscisses: Temps en minutes.
 Un courant dépolarisant traverse l'épithélium pendant des périodes de 10 secondes. Lors de chaque période, l'intensité du courant est augmentée de 100 microampères (μA). Le passage du courant n'a lieu qu'après stabilisation de la DP.

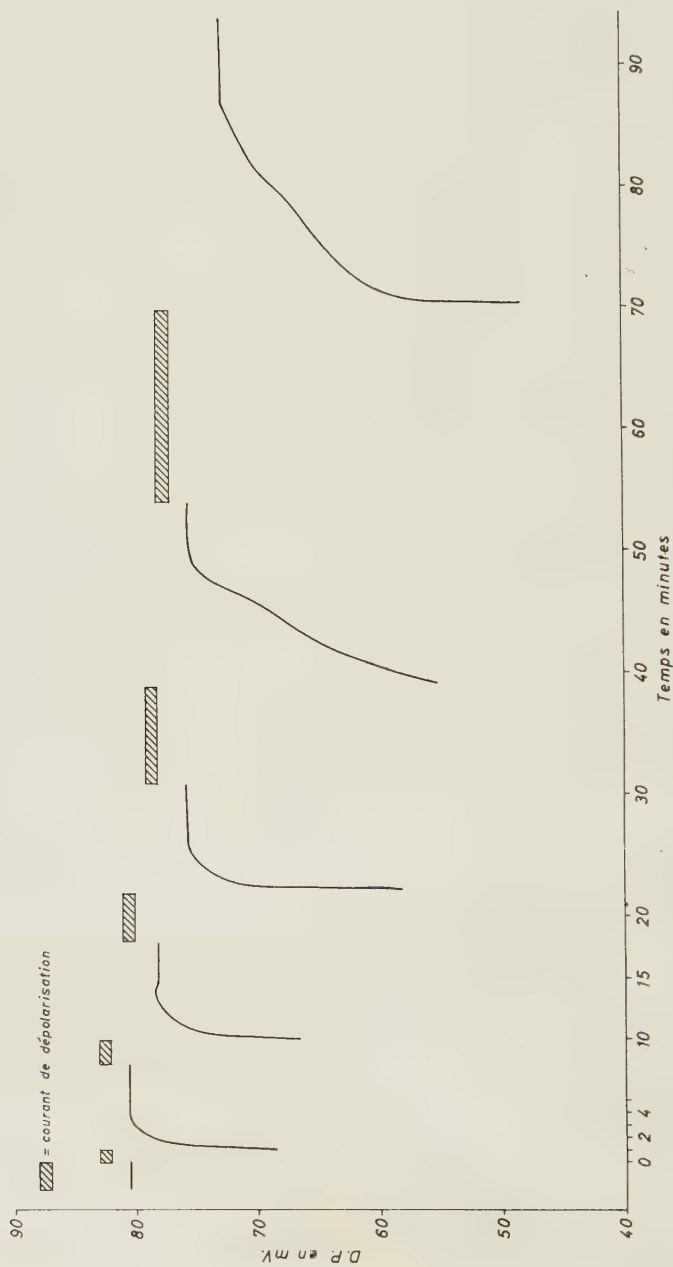


FIG. 3.4. — Effet de la durée du courant de dépolarisation sur la DP mesurée entre les deux faces de l'épithélium nasal de transition du porc.

En ordonnées: DP exprimée en mV. En abscisses: temps en minutes.

Un courant de dépolarisation dont l'intensité est réglée pour annuler la DP traverse l'épithélium pendant des périodes croissantes de 1, 2, 4, 8 et 16 minutes. Chaque période ne débute qu'après stabilisation de la DP.

rétablissement normal sont proportionnels à la durée et à l'intensité du courant. Les perturbations ioniques induites à l'intérieur des cellules par le passage du courant, et en particulier l'accumulation du sodium, sont donc rapidement compensées. Il est logique de penser que cette compensation est réalisée grâce à l'intervention du transport actif de sodium, et c'est effectivement ce que démontre l'étude des flux de cet ion à travers des fragments de muqueuse dont la DP est court-circuitée : le courant de dépolarisation entraîne une stimulation du transport actif de sodium (tabl. 3.2).

Puisque les membranes cellulaires de la face muqueuse de l'épithélium sont perméables au sodium et que les variations de la concentration intracellulaire du cation sont amorties par un ajustement rapide du transport actif à la face séreuse, il apparaît que l'épithélium superficiel est capable de participer à l'ionorégulation de la couche de mucus. Lorsque ce dernier se concentre par évaporation d'eau, les ions Na^+ diffusent davantage dans le milieu intracellulaire le long du gradient de concentration, puis sont transportés activement vers les espaces conjonctifs sous-jacents.

2. Outre le transport actif de sodium, l'épithélium superficiel cilié des muqueuses nasale et trachéale du lapin est le siège d'un *transport actif de potassium* vers la lumière respiratoire. Au niveau de quel type cellulaire peut-on localiser ce déplacement d'ions potassium ? Deux éventualités sont à envisager :

- ou bien le transport actif est situé au niveau des cellules ciliées. Il pourrait y produire un flux isosmotique d'eau vers la face externe de la muqueuse, ce qui impliquerait la participation active de ces cellules au processus de la sécrétion du mucus,
- ou bien le déplacement du potassium est localisé au niveau des cellules caliciformes. Cette éventualité est cependant peu probable, puisqu'aucun mécanisme de ce genre n'a été mis en évidence au niveau de l'épithélium de transition du porc où les cellules caliciformes existent cependant en assez grand nombre.

L'absence d'un transport actif d'ions de la face interne vers la face externe de la muqueuse nasale du porc pourrait paraître étonnante, étant donné que cette muqueuse est pourvue d'un fort contingent de glandes tubulo-acineuses en communication avec l'épithélium superficiel. Cela peut néanmoins s'expliquer aisément si l'on considère que, comme nous le démontrerons plus loin, le fonctionnement de l'épithélium glandulaire est sous la dépendance du système nerveux autonome. Dans nos conditions expérimentales, ce système nerveux ne peut intervenir, puisque tous les nerfs de la muqueuse sont sectionnés.

3. L'étude des flux de chlore fait apparaître une différence essentielle entre les caractères de perméabilité des épithéliums ciliés nasal et trachéal du lapin : c'est l'existence au niveau de ce dernier d'un *transport actif de chlore* vers la lumière respiratoire. Comme le transport actif de potassium, il peut entraîner la production d'un flux isosmotique d'eau vers la couche de mucus.

Lors de l'étude des potentiels bioélectriques de l'épithélium trachéal, nous avons montré que les membranes cellulaires de la face externe possèdent une perméabilité sélective au chlore, mais que pour certaines d'entre elles, tout au moins, le potentiel de diffusion correspondant présente un signe opposé à celui de la DP mesurée de part et d'autre de ces membranes. L'origine de cette DP doit donc être recherchée ailleurs. Nous pensons que le transport actif de chlore que l'on ne peut logiquement situer qu'au niveau des membranes de la face externe est électrogénique et explique l'origine de la DP. Cet ensemble de propriétés des membranes cellulaires formant la face muqueuse de l'épithélium trachéal permet d'y localiser un échange continu d'ions Cl^- : ces derniers sont transportés activement vers la couche de mucus, puis rentrent immédiatement dans les cellules par diffusion passive en vertu du gradient de concentration local. Un tel mécanisme, s'il est conçu pour opérer un transport d'eau à la surface de la muqueuse, est éminemment économique pour les cellules puisqu'elles récupèrent aussitôt, sans dépense d'énergie, les ions qu'elles ont transportés activement.

CONCLUSIONS

1. Le mouvement d'une substance au travers d'une membrane vivante peut se faire soit passivement, le déplacement s'accompagnant d'une perte d'énergie libre, soit activement, le déplacement s'effectuant avec une dépense d'énergie métabolique. Le rapport des flux de la substance, mesurés dans les deux directions à travers la membrane, permet de déterminer la nature du mouvement. Lorsque la substance dont on étudie le mouvement se déplace passivement, le rapport des flux est uniquement déterminé par la différence de potentiel. Si celle-ci est annulée par un courant de court-circuit, les flux dans les deux directions seront égaux. L'asymétrie des flux indiquera, au contraire, un mécanisme de transport actif.

2. Les flux entrants et sortants de sodium, de potassium et de chlore ont été mesurés, à l'aide de radio-isotopes, à travers des fragments de muqueuse respiratoire soit isolément (^{24}Na , ^{42}K et ^{36}Cl), soit simultanément grâce à la technique des doubles traceurs (^{22}Na et ^{24}Na).

3. Toutes les préparations utilisées : muqueuse nasale du porc, muqueuse nasale et trachée du lapin, polypes nasaux humains, sont le siège d'un transport actif de sodium de la face muqueuse vers la face séreuse. Ce transport actif est localisé au niveau des membranes cellulaires formant la face séreuse de l'épithélium superficiel. Il joue un rôle fondamental dans la régulation des concentrations ioniques intracellulaires ; il est également capable de participer à l'ionorégulation de la couche de mucus : il est, en effet, stimulé par l'accumulation intracellulaire du sodium qui diffuse de la solution baignant la face externe de l'épithélium vers l'intérieur des cellules.

4. L'épithélium cilié nasal et trachéal du lapin est le siège d'un déplacement de K^+ vers la lumière respiratoire. Ce déplacement est dû au gradient de potentiel électrique existant de part et d'autre de l'épithélium, ainsi qu'à un mécanisme de transport actif qui peut être localisé au niveau des membranes de la face muqueuse.

5. L'épithélium cilié trachéal est également le siège d'un transport actif de Cl^- vers la lumière respiratoire. Ce transport de Cl^- paraît électrogénique et responsable de la DP mesurée de part et d'autre de certaines membranes de la face muqueuse.

Conclusions de la première partie

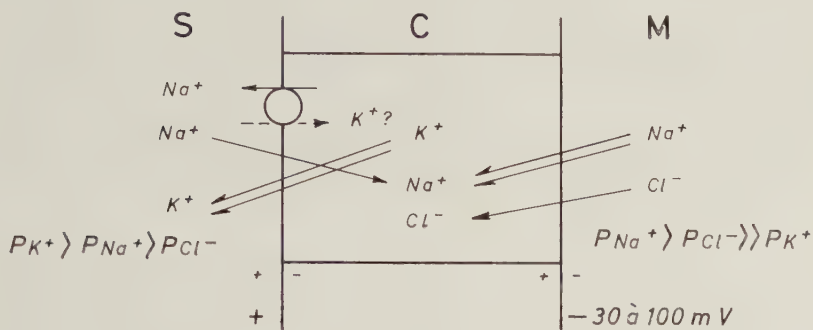
L'étude des caractères de perméabilité de l'épithélium respiratoire telle que nous l'avons réalisée au niveau de fragments isolés de muqueuse prélevés à différents endroits du nez où de la trachée chez le porc, le lapin, le cobaye et l'homme, nous donne la possibilité de mettre en évidence différents mécanismes responsables des principaux échanges ioniques entre les deux faces de l'épithélium. Conjointement, cette étude permet de considérer les modifications de ces caractères de perméabilité au cours de la différenciation cellulaire au long du tractus respiratoire.

A. Notre expérimentation a porté sur les trois types d'épithéliums de revêtement rencontrés au niveau des voies respiratoires : l'épithélium épidermoïde, l'épithélium respiratoire de transition, l'épithélium respiratoire proprement dit ou épithélium cilié. Ce dernier a été prélevé au niveau du nez où il est d'origine ectodermique et au niveau de la trachée où il est d'origine endodermique. La figure I.1 illustre la répartition des caractères de perméabilité au niveau des membranes cellulaires formant les faces muqueuse et séreuse de chaque préparation. La hauteur des symboles chimiques indique la concentration, les flèches la diffusion passive, les cercles le transport actif. L'ordre des coefficients de perméabilité passive des différents ions est indiqué à côté de chaque type d'épithélium.

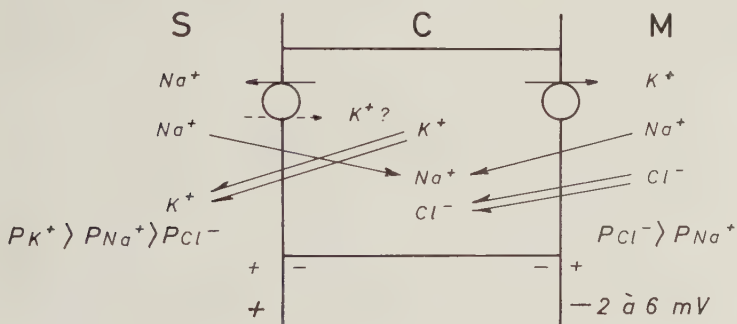
Nous constatons que les membranes cellulaires formant la face séreuse de toutes les préparations sont le siège des caractères fondamentaux que l'on s'accorde à reconnaître à la « cellule primitive », c'est-à-dire une perméabilité sélective au potassium et un transport actif de sodium vers l'extérieur de la cellule.

Les membranes cellulaires formant la face externe des divers épithéliums ont perdu ces caractères et en ont acquis d'autres. La différenciation concerne donc uniquement ces membranes : elles ont toutes perdu le transport actif de sodium et ont acquis une perméabilité sélective au sodium, ce qui permet un transfert de cet ion de la face externe vers la face interne de l'épithélium. Cette perméabilité sélective au sodium est dominante au niveau des épithéliums épider-

I. Epithélium épidermoïde et de transition du porc
Epithélium épidermoïde des polypes nasaux humains



II. Epithélium cilié nasal de lapin et des polypes nasaux humains



III. Epithélium cilié trachéal de lapin

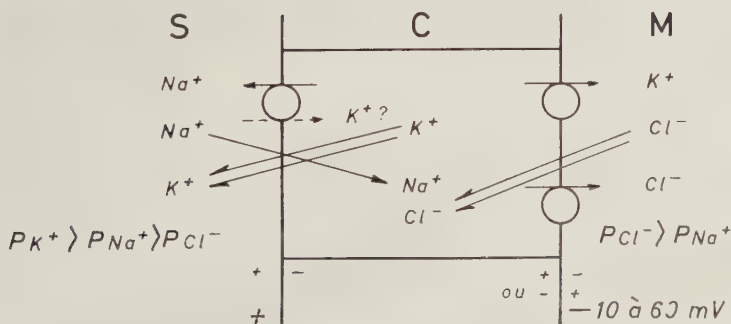


FIG. I.1. — Représentation schématique des caractères de perméabilité des différents types d'épithéliums soumis à l'expérimentation.

S: Compartiment extracellulaire, face séreuse.
 C: Compartiment cellulaire.
 M: Compartiment extracellulaire, face muqueuse.
 (Explications dans le texte.)

moïde et de transition. Il est remarquable de constater que ces deux types d'épithéliums ont exactement les mêmes caractères biochimiques, alors qu'ils sont morphologiquement très différents. L'épithélium de transition ne diffère, en effet, de l'épithélium cilié que par l'absence de cils. Il apparaît donc que la différenciation morphologique de l'épithélium de transition déjà fort avancée vers le type cilié ne s'est pas encore traduite sur le plan biochimique par la réorganisation des caractères de perméabilité des membranes cellulaires. Cette réorganisation est contemporaine de l'apparition des cils et, sans doute, des microvillosités interciliaires.

Au niveau de l'épithélium cilié, la perméabilité passive au sodium de la face externe passe au second plan au profit de la perméabilité au chlore. De plus, on note l'apparition d'un caractère nouveau à la face externe : un transport actif de potassium vers la lumière respiratoire. Enfin, l'épithélium cilié est, à l'étage trachéal, le siège d'un transport actif de chlore, de la face séreuse vers la face muqueuse ; ce transport actif localisé au niveau des membranes formant la face muqueuse de l'épithélium, n'a pu être mis en évidence à l'étage nasal.

B. Les résultats obtenus ne concernent en ordre principal que l'épithélium superficiel. Il ne s'agit pas là d'une lacune importante. Il était indispensable par-dessus tout de pouvoir dissocier les rôles respectifs de l'épithélium de revêtement et de l'épithélium glandulaire. D'autre part, les propriétés biochimiques de ce dernier tissu seront étudiées dans la seconde partie du mémoire grâce à l'analyse de la composition du mucus.

Les mécanismes responsables du déplacement des trois principaux ions inorganiques — Na^+ , Cl^- et K^+ — à travers l'épithélium superficiel peuvent être résumés comme suit :

Le sodium diffuse passivement de la couche de mucus vers le liquide intracellulaire à travers les membranes de la face muqueuse, puis est transporté activement vers le conjonctif à travers les membranes de la face séreuse. L'activité de ce transport est réglée par la vitesse de diffusion du sodium, du mucus vers l'intérieur de la cellule, vitesse qui, pour un coefficient de perméabilité des membranes et un potentiel électrique donnés, dépend du gradient de concentration entre les deux milieux.

Le chlore diffuse passivement de la face muqueuse vers la face séreuse en vertu de la différence de potentiel existant de part et d'autre de l'épithélium. La mesure des flux indique que la perméabilité de l'épithélium au chlore est grande. Indépendamment du coefficient de

perméabilité et du gradient de potentiel électrique, la diffusion dépend également du gradient de concentration existant entre le mucus et le liquide interstitiel.

Au niveau de l'épithélium trachéal, le chlore est, de plus, transporté activement du liquide intracellulaire vers la lumière respiratoire.

Le potassium diffuse passivement de la face séreuse vers la face muqueuse de l'épithélium en raison du gradient de potentiel électrique existant entre les deux faces de l'épithélium. En outre, il existe au niveau de l'épithélium cilié un transport actif du cation dans la même direction.

L'épithélium superficiel nasal est donc capable, grâce à une série de propriétés que nous avons systématiquement étudiées, — potentiel électrique, perméabilité sélective de ses membranes, transport actif d'ions —, de déplacer le sodium et le chlore de la couche de mucus vers le chorien muqueux et, dans une mesure moindre, le potassium en direction opposée. On peut, dès à présent, prévoir que ces mouvements qui sont localisés, nous insistons une fois de plus, au niveau de l'épithélium de revêtement, jouent un rôle important dans la physiologie des voies respiratoires. La fonction principale du mucus est d'apporter l'eau nécessaire à l'humidification de l'air inhalé. Cette perte d'eau tend à augmenter constamment la concentration locale en ions. Cette concentration doit nécessairement être maintenue à un niveau compatible avec la vie des cellules. Les mécanismes que nous avons décrits tendent à réaliser ce but : les uns par une réabsorption de sodium et de chlore, les autres par une sécrétion de potassium susceptible d'entraîner un flux isosmotique d'eau dans la même direction.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DU MUCUS NASAL

L'épithélium superficiel, nous l'avons vu, participe à la formation du mucus : il est le siège de divers échanges ioniques avec le produit de la sécrétion des glandes tubulo-acineuses. Notre propos étant d'étudier dans toutes ses particularités, l'activité sécrétoire de la muqueuse respiratoire, il nous reste à aborder l'exploration de la fonction glandulaire proprement dite.

C'est par l'étude chimique du mucus nasal que nous atteindrons ce but. Une remarque s'impose cependant : il est impossible, de toute évidence, de recueillir le mucus à la sortie des canaux glandulaires ; le prélèvement ne peut avoir lieu qu'à la surface de l'épithélium de recouvrement. Il en résulte que le produit de la sécrétion glandulaire est modifié non seulement par suite d'une perte d'eau par évaporation vers la lumière respiratoire, mais encore à cause d'échanges de matière avec les cellules superficielles. Il ne s'agit pas là d'obstacles importants à l'étude de l'activité glandulaire : d'une part, l'évaporation d'eau peut être supprimée en récoltant des échantillons de mucus à l'abri de toute ventilation nasale ; d'autre part, la nature des principaux échanges ioniques entre la couche de mucus et l'épithélium de revêtement a été établie au cours des chapitres précédents.

Autre remarque : il est bien connu que l'activité des glandes de la muqueuse respiratoire est sous la dépendance du système nerveux autonome. Il est, dès lors, possible d'aborder l'exploration des mécanismes de la sécrétion glandulaire en analysant la composition du mucus en fonction du débit sécrétoire. Ce dernier pourra varier soit en fonction de l'intensité du réflexe sensitivo-sécréteur déclenché par le prélèvement, soit en fonction de l'effet pharmacodynamique obtenu en administrant divers types de substances stimulant ou inhibant les systèmes ortho- et parasymphatiques. Le rôle respectif de chacun de ces systèmes pourra, par la même occasion, être précisé.

L'étude comparée du mucus prélevé soit en présence, soit en l'absence de ventilation nasale, apportera également des renseignements précieux pour la compréhension des mécanismes grâce auxquels la sécrétion garde une composition compatible avec la vie des cellules superficielles en dépit de l'intense évaporation dont elle est le siège.

Enfin, l'analyse du mucus sécrété en excès lors des crises de coryza spasmodique, caractérisées par de véritables décharges de sécrétion, complètera l'étude du fonctionnement glandulaire de la muqueuse nasale. Cette analyse mettra en lumière non seulement des mécanismes déjà découverts lors de l'étude du mucus normal, mais encore d'autres mécanismes de nature essentiellement pathologique. Ainsi, l'étude pathogénique de ces hypersécrétions pourra être entreprise.

CHAPITRE IV

La composition chimique du mucus nasal normal

1. — LES DONNEES DE LA LITTERATURE

L'analyse chimique du produit de la sécrétion des voies respiratoires n'a fait l'objet jusqu'à présent que d'un petit nombre de travaux. Ce manque d'informations semble être dû en majeure partie aux difficultés auxquelles l'expérimentateur se heurte pour prélever une quantité suffisante de mucus et en faire une analyse assez précise et détaillée.

Trois méthodes de prélèvement sont généralement utilisées :

1. Expulsion de la sécrétion dans des petits flacons récepteurs au cours d'une expiration forcée et brutale à travers une fosse nasale.
2. Lavage de la muqueuse nasale ou sinusale au moyen d'un liquide qui est ensuite recueilli et analysé.
3. Mise en place de coton hydrophile au contact de la muqueuse en vue d'obtenir l'imbibition de ce coton par la sécrétion.

Aucune de ces méthodes ne paraît entièrement satisfaisante.

La première ne permet que le prélèvement de sécrétions pathologiques produites en quantité anormalement abondante ; en effet, le mucus normal ne recouvre la muqueuse qu'en une couche trop mince pour être détachée lors d'une expiration forcée. De plus, celle-ci expose le mucus à une évaporation importante.

La seconde méthode est intéressante pour la détermination purement qualitative de certaines substances, telles les protéines ; mais elle ne permet pas d'évaluation quantitative précise. Elle a été utilisée chez l'animal et chez l'homme. Sassossov (1940) introduit une canule à travers la paroi antérieure du sinus frontal du chien et y fait circuler une solution saline ; ce liquide passe dans le nez par le canal nasofrontal et est recueilli à l'orifice narinaire. La muqueuse nasale ne subit aucun contact traumatisant, mais la plaie sinusale peut être

à l'origine de réflexes sécréto- et vasomoteurs ainsi que d'une contamination du liquide de lavage par du sang et de la lymphe.

Chez l'homme, Anderson, Riff et Jackson (1962) instillent 5 millilitres d'eau distillée dans chaque fosse nasale, tandis que la tête est tenue en hyperextension, la langue relevée contre le voile et la glotte fermée. La tête est ensuite penchée en avant et le liquide de lavage est collecté dans une boîte de Pétri tenue sous le nez.

La troisième méthode est la plus utilisée. Elle a l'inconvénient d'entraîner fréquemment des lésions de l'épithélium superficiel. Au cours de l'introduction dans le nez du coton qui va absorber la sécrétion, la muqueuse subit un frottement plus ou moins important. Les travaux récents de Hilding (1964) ont clairement démontré la fragilité de l'épithélium respiratoire. Cet auteur a mis en évidence des altérations importantes de l'épithélium cilié à la suite du simple frottement de la muqueuse par un écouvillon dont la pression n'excède pas 5 grammes.

L'irritation de la muqueuse déclenche également un réflexe sécréto- et vasomoteur dont les différents expérimentateurs ne tiennent pas compte dans l'interprétation des résultats. Certains utilisent même une substance irritante au contact de la muqueuse dans le but d'augmenter le volume de la sécrétion (Malfatti, 1942).

Le tableau 4.1 rassemble les données éparées de la littérature concernant la composition du mucus normal. La technique du prélèvement est indiquée chaque fois que l'expérimentateur en a fait mention.

On peut constater, à la lecture du tableau, que les résultats sont très incomplets et souvent discordants. Les concentrations tant en éléments organiques qu'en éléments inorganiques varient du simple au double suivant les auteurs. Faut-il incriminer des différences dans la composition du produit de la sécrétion d'un sujet à l'autre, ou, chez un même sujet, d'un moment à l'autre comme semblent l'indiquer les travaux de Torrigiani (1926), de Prazic et Weber (1964)? Ou bien les techniques de prélèvement et d'analyse sont-elles susceptibles d'expliquer les divergences constatées? C'est ce que nos propres expériences tenteront, notamment, de déterminer.

II. — MATERIEL ET METHODES

Comme nous venons de le souligner, les méthodes de prélèvement, signalées dans la littérature, présentent de graves inconvénients; elles peuvent être à l'origine de modifications importantes tant quantitatives que qualitatives du mucus prélevé. C'est pourquoi notre première

TABLEAU 4.1

Données de la littérature concernant la composition du mucus nasal

Expérimentateurs	Méthodes de prélèvements (1)	Eau	Poids sec	Matières organiques	Matières inorganiques	Na	Cl	K	Mucine
Berzellus (cité par Torrigiani) . . .	?	93,4 %	6,6 %		0,5 %	Abondants			3,2 %
Wright (cité par Torrigiani) . . .	?	96,6 %							Peu
Aschembrandt (cité par Torrigiani) . . .	?								abondante
Torrighiani (1926)	I								
	Décembre	95,58 %		4,23 %	0,19 %				
	Juillet	94,60 %		1,52 %	3,88 %				
Malfatti (1943)	III					2,805 à 3,770 g ‰			
	(Coton imbibé d'alcool)								
Crifo (1963)	III							0,764 g ‰ 0,654 g ‰	
	Sans anesthésie					1,976 g ‰ 1,913 g ‰			1 à 4 unités
Prazic et Weber (1964)	Après anesthésie locale								Densité opt ml.

(1) Les chiffres concernant les méthodes de prélèvement correspondent aux nos d'ordre adoptés dans le texte pour la description de ces méthodes.

TABLEAU 4.1 (suite)

Expérimentateurs	Méthodes de prélèvements (1)	Azote	Protéines	Sérum-albumine	α -globulines	β -globulines	γ -globulines	Lysozyme	Glyco-protéines
Buhrmester (1936)	?	0,77 à 2,41 %	Electrophorèse sur papier	46 %	+ 2 fractions anodiques (9 et 11 %) non identifiées		+	20 %	25 % des protéines totales
Caselli (1954)	III								
Anderson, Riff et Jackson (1962)	II	Immunoélectrophorèse		+	0	0	0	+	
Crifo (1963)	III	Electrophorèse sur papier		47 %	14,8 %	13,4 %	20,8 %		
	Sans anesthésie	1,207 g %							
	Avec anesthésie locale	3,29 g %							
De Backer, Peeters et Van de Calseyde (1965)	III	Electrochromatographie (11 fractions)		+	α_1 et α_2	+	4 fractions	+	+

Diverses substances organiques et activités enzymatiques ont également été mises en évidence dans la sécrétion nasale : Roberto (1942) a mis en évidence de l'acide ascorbique ; Salonna (1963) des acides aminés libres à noyau benzolique : tyrosine, phénylalanine, tryptophane ; Meyer et Messerklinger (1959) de l'histamine ; Filipo et de Vincentis (1960) de l'histamine et de la bradykinine.

— Torrigni (1926) a décelé des oxydases ; Fortunato (1955) des peroxydases ; Pakalen et Berquist (1947) des hyaluronidases ; Salonna et Carbonara (1955), Fusari (1959), Prodda (1964) de l'acétylcholinestrase et des phosphatases alcaline et acide ; Salonna (1953) de l'indophénoloxydase.

(1) Les chiffres concernant les méthodes de prélèvement correspondent aux n° d'ordre adoptés dans le texte pour la description de ces méthodes.

tâche a été de mettre au point une technique permettant de récolter un échantillon le plus représentatif possible du produit de la sécrétion normale de la muqueuse. Pour atteindre ce but, diverses conditions doivent être observées :

a) Le prélèvement doit être réalisé chez des *sujets* parfaitement *normaux*, dans des conditions de *température* et d'*humidité constantes*.

b) Les *moyens médicamenteux* utilisés pour augmenter le volume de la sécrétion ou supprimer le réflexe sensitivosecréteur doivent être *éliminés*. L'hypersécrétion provoquée aussi bien que l'anesthésie de la muqueuse risquent, en effet, d'entraîner des modifications du liquide étudié.

c) Le support hydrophile employé pour recueillir le mucus doit être placé au contact de la muqueuse *sans frottement, ni pression*, dans une région facilement accessible et où l'excitabilité trigémineuse est la moins prononcée. Le septum nasal est évidemment l'endroit de choix.

La technique que nous avons utilisée prend ces critères en considération.

Les prélèvements de sécrétion nasale sont réalisés chez des sujets jeunes des deux sexes. Ces sujets présentent tous une muqueuse d'apparence saine ; ils n'ont aucun antécédent rhinosinusal particulier et ne souffrent d'aucune affection générale susceptible de retentir sur l'appareil glandulaire de la muqueuse respiratoire.

Chaque sujet est placé dans une chambre où la température est maintenue à 20°C et l'humidité relative à 60 %.

Le prélèvement de la sécrétion est effectué au moyen de fragments rectangulaires de papier en acétate de cellulose pure. D'une superficie de 325 mm², chaque papier collecteur est d'abord introduit dans une fosse nasale en évitant tout frottement de la muqueuse ; il est ensuite appliqué délicatement, sans pression aucune, au contact de la partie moyenne du septum à hauteur du méat moyen et laissé en place pendant dix minutes. Au cours de cette période, le sujet adopte une respiration soit nasale, soit buccale ; dans ce dernier cas, le vestibule nasal est obturé au moyen d'un pince-nez de manière à éviter tout phénomène d'évaporation dans le nez.

Les deux papiers collecteurs retirés des fosses nasales du même sujet au cours d'une phase d'apnée volontaire sont placés rapidement dans un pèse-filtre. Ce dernier, dont la tare est connue, est fermé, puis entreposé dans un exsiccateur et, enfin, pesé de manière à connaître le poids exact de sécrétion nasale ainsi prélevée. Deux milli-

litres d'eau bidistillée sont ensuite introduits dans le pèse-filtre. Les papiers collecteurs sont malaxés au moyen d'une tige de verre à extrémité plate afin de diluer la sécrétion dans l'eau. Le surnageant est alors soumis à la mesure de la pression osmotique et au dosage du Na, du K, du Ca, du Cl, des protéines et des acides aminés.

La pression osmotique est déterminée au moyen d'un appareil Mechrolab par mesure de la tension de vapeur.

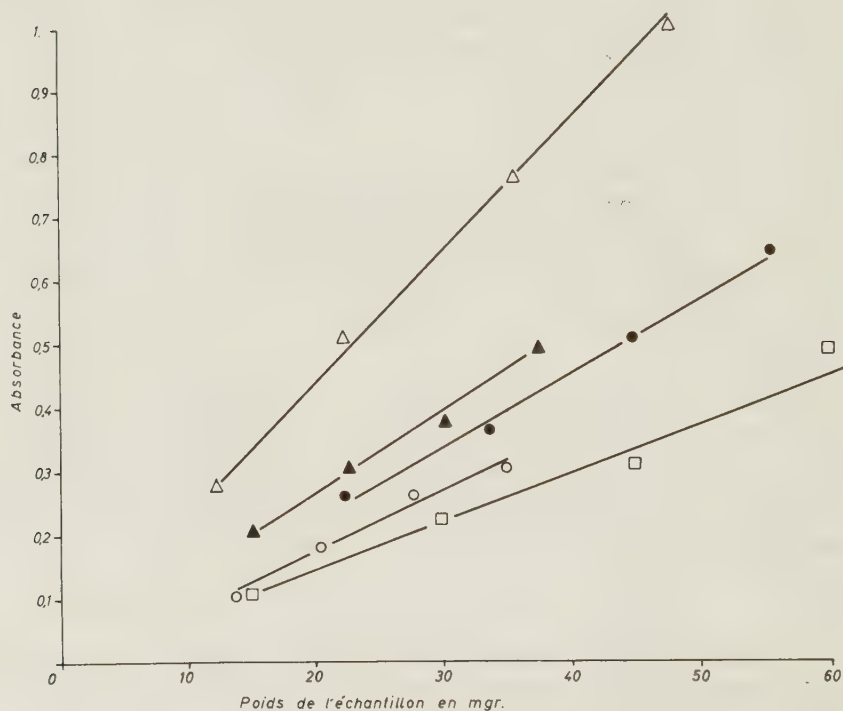


FIG. 4.1. — Relation entre l'absorbance et le poids frais de la sécrétion.

En ordonnées: L'absorbance est exprimée en unités arbitraires.

En abscisses: Le poids de la sécrétion est exprimé en mgr.

Cette figure montre, pour cinq prélèvements de sécrétion soumise au dosage de la mucine par turbidimétrie, que la relation est linéaire entre le trouble mesuré au niveau de différents échantillons d'un même prélèvement et le poids correspondant de ces échantillons.

Le Na, le K et le Ca sont dosés par photométrie de flamme (Eppendorf) et le Cl par potentiométrie (Sanderson, 1952). Chez certains sujets, le Cl est également dosé au moyen d'une méthode colorimétrique (Binkley, 1948).

La concentration en protéines est mesurée par la méthode de Folin et par la méthode au réactif du biuret sensibilisée (Layne, 1957); la

concentration en acides aminés par la méthode à la ninhydrine (Moore et Stein, 1954).

La concentration en mucine est estimée par turbidimétrie (Prazic et Weber, 1964). On sait, en effet, que la solubilité des glycoprotéines qui composent la mucine varie avec le pH de la solution. Elles sont parfaitement solubles en milieu alcalin ; elles sont insolubles en milieu acide. A la sécrétion prélevée au contact de la muqueuse nasale, on ajoute 1 ml de KOH 1 M. Après adjonction à 500 λ de ce mélange, d'un volume constant (150 λ) d'acide acétique 4 M, on réalise un pH légèrement acide qui provoque l'apparition d'un trouble. Ce dernier est directement proportionnel à la concentration en glycoprotéines ; en effet, pour un prélèvement donné, il existe une relation linéaire entre le trouble mesuré dans différents échantillons et le poids de ces derniers (fig. 4.1). On peut donc déterminer dans un échantillon de sécrétion, la concentration en mucine par mesure de la densité optique. Cette mesure est réalisée en lumière monochromatique de 600 m μ , grâce à un spectrophotomètre Zeiss. Les résultats sont exprimés en unités de densité optique pour 100 mg de sécrétion (poids frais).

III. — LA COMPOSITION INORGANIQUE DU MUCUS NASAL

A. Conditions expérimentales

Cinquante sujets normaux, choisis sans discrimination de l'intensité du réflexe sensitivosecrétoire nasal, ont subi un prélèvement de sécrétion au cours des mois d'octobre et novembre. Lors du prélèvement, chaque sujet a respiré par voie nasale.

Quarante autres sujets normaux ont subi un prélèvement au cours duquel la ventilation nasale a été remplacée par une ventilation buccale. Ont été retenus dans ce groupe, les sujets ne présentant que des signes mineurs d'irritation de la muqueuse lors du contact du papier collecteur, à savoir, une sensation de picotement modéré disparaissant après quelques secondes et ne s'accompagnant d'aucune modification objective de la pituitaire. Vingt sujets ont subi le prélèvement en janvier ; vingt autres en juillet.

La sécrétion nasale recueillie parmi les sujets des deux groupes a servi à la mesure de la pression osmotique et au dosage du Na, du K, du Ca et du Cl.

B. Résultats

A. Composition inorganique de la sécrétion prélevée chez des sujets normaux respirant par voie nasale au cours du prélèvement.

Le tableau 4.2* indique en détail les résultats obtenus.

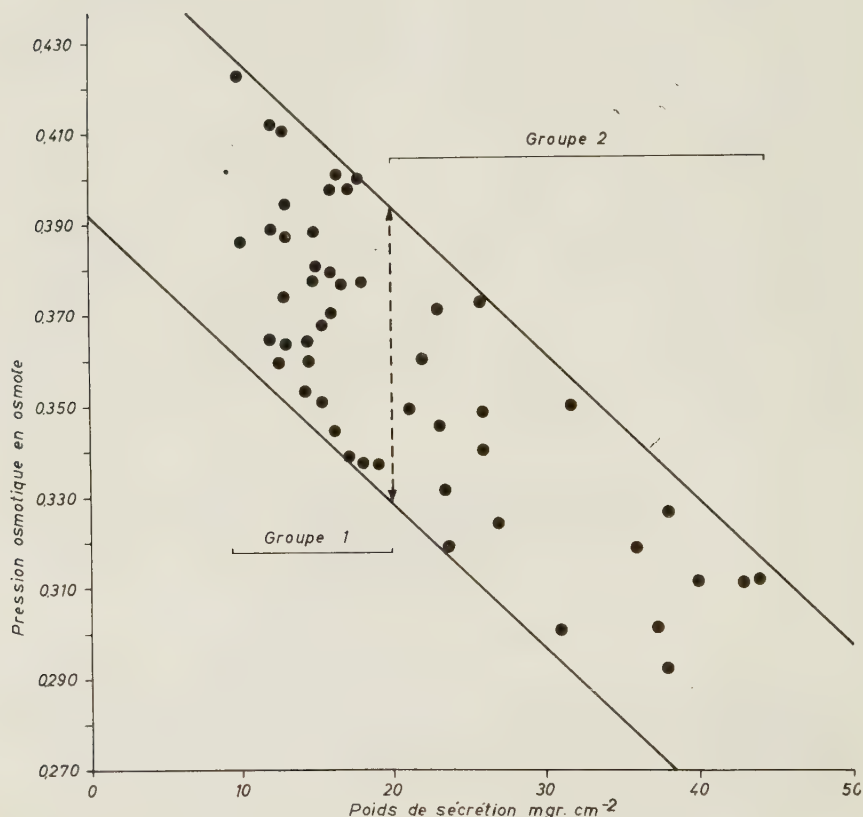


FIG. 4.2. — Relation entre la pression osmotique et le poids de sécrétion récoltée chez 50 sujets normaux respirant par voie nasale.

Le groupe I se rapporte aux sujets qui ne présentent aucun signe d'irritation de la muqueuse lors du prélèvement.

Le groupe II se rapporte aux sujets chez qui le prélèvement provoque une congestion de la muqueuse et une légère hypersécrétion.

1. Le poids de la sécrétion.

Le contact du papier collecteur avec la muqueuse septale déclenche par irritation des fibres nerveuses trigémინées des sensations subjec-

* Voir à la fin du mémoire.

tives ainsi que des réactions vasomotrices et sécrétoires dont l'intensité est variable d'un sujet à l'autre. Leur importance conditionne le poids de la sécrétion recueillie. Les 50 sujets normaux soumis au prélèvement peuvent être répartis en deux groupes (fig. 4.2).

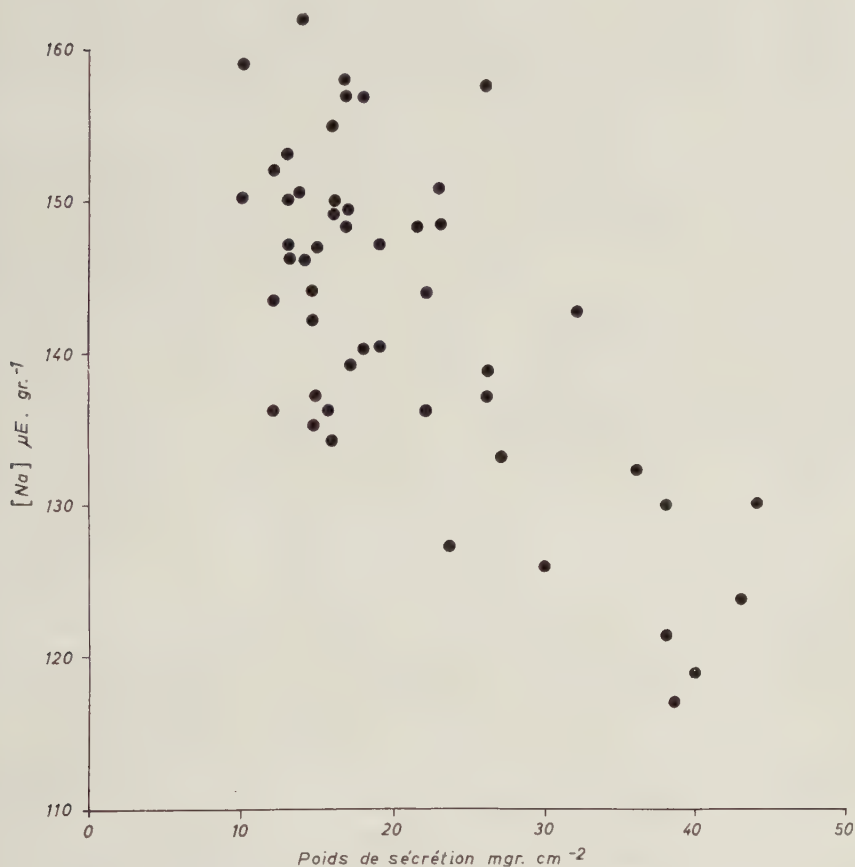


FIG. 4.3. — Relation entre la concentration en Na et le poids de la sécrétion récoltée chez 50 sujets normaux respirant par voie nasale.

a) Les sujets du premier groupe sont les plus nombreux (31 sur 50). Ils signalent, lors de la pose du papier collecteur et dans la minute qui suit, une sensation de picotement, d'intensité très modérée, localisée aux fosses nasales et parfois aux conjonctives. Ensuite, cette sensation disparaît complètement; le sujet ayant fermé les yeux au cours de la manœuvre est surpris d'apprendre que le papier a été laissé dans le nez. La muqueuse ne présente aucune modification appa-

rente. La quantité de sécrétion recueillie varie de 10 à 20 mg par cm² de muqueuse.

b) Les sujets du second groupe (19 sur 50) ressentent un picotement nasal et conjonctival plus important et de plus longue durée,

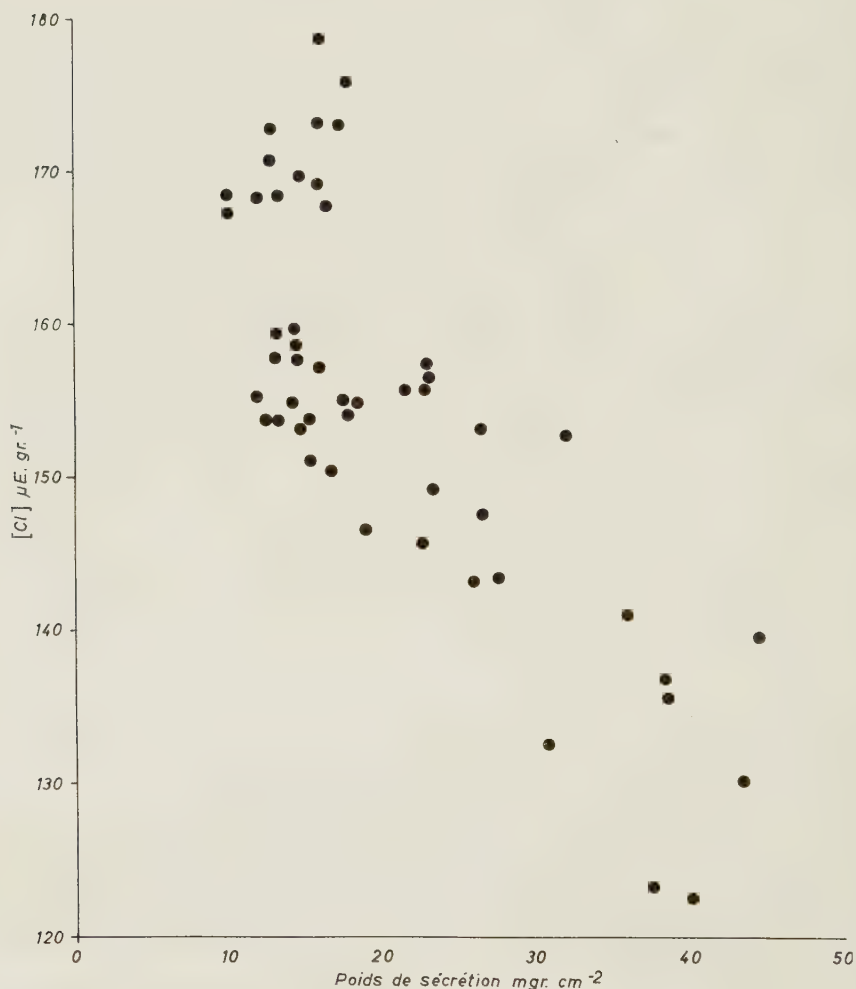


FIG. 4.4. — Relation entre la concentration en Cl et le poids de la sécrétion récoltée chez 50 sujets normaux respirant par voie nasale.

souvent comparé à une sensation de brûlure légère et accompagné de larmoiement ainsi que, dans quelques cas, d'envies d'éternuer. Ces manifestations disparaissent après une à deux minutes et sont remplacées par une sensation discrète de gonflement endonasal et d'hy-

persécrétion qui s'estompe dans les minutes suivant l'enlèvement du papier. Sur toute l'étendue des fosses nasales, la muqueuse présente un érythème et un gonflement légers ; la couche de mucus y est plus apparente que normalement. La quantité de sécrétion collectée varie de 20 à 45 mg par cm^2 .

2. La pression osmotique.

Les valeurs de la pression osmotique des différents échantillons de sécrétion s'échelonnent entre 8.55 et 12.36 ‰ de NaCl, soit 0,293 et

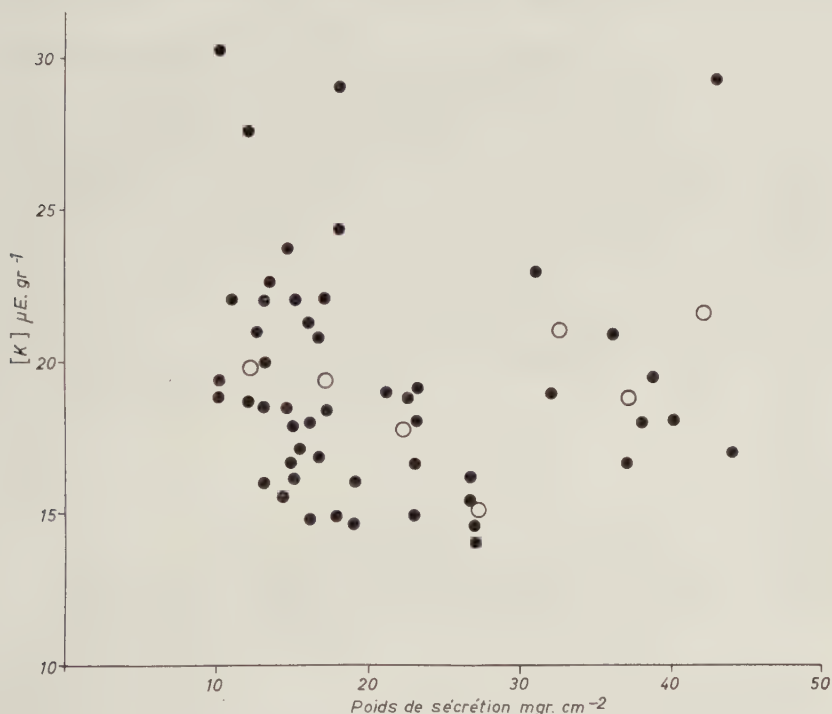


FIG. 4.5. — Relation entre la concentration en K et le poids de la sécrétion récoltée chez 50 sujets normaux respirant par voie nasale.

Les cercles (0) représentent la valeur moyenne des concentrations en K relatives aux échantillons répartis en groupes dont les limites pondérales s'échelonnent de 5 en 5 mg/cm^2 . (Explications dans le texte.)

0,423 osmole. La majorité des échantillons sont donc hypertoniques par rapport au plasma sanguin. Un petit nombre seulement sont isotoniques ou hypotoniques.

Il existe une relation linéaire inverse entre le poids du mucus recueilli et la pression osmotique de ce dernier. Les échantillons qui présentent le plus petit poids sont les plus hypertoniques ; ceux dont le poids est le plus élevé sont hypotoniques (fig. 4.2).

3. La concentration en Na varie de 117,8 à 159,8 microéquivalents (μeq) par gramme. Comme pour la pression osmotique, il existe une relation linéaire inverse entre la concentration en Na et le poids de la sécrétion prélevée (fig. 4.3).

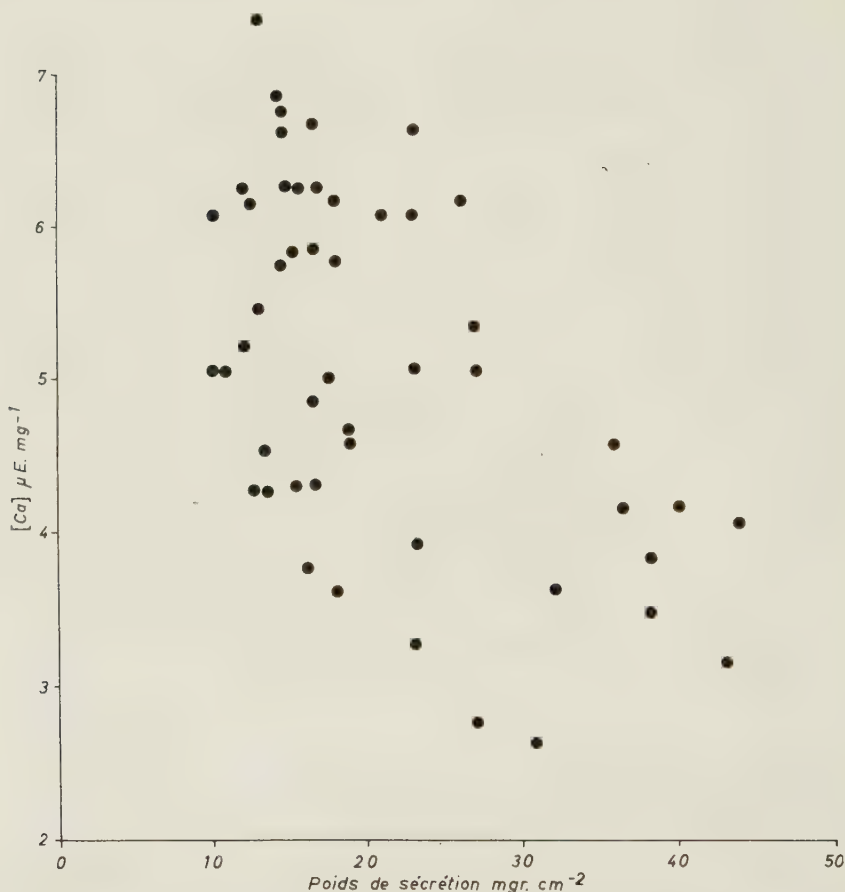


FIG. 4.6. — Relation entre la concentration en Ca et le poids de la sécrétion récoltée chez 50 sujets normaux respirant par voie nasale.

4. La concentration en Cl varie de 122,67 à 178,26 $\mu\text{eq g}^{-1}$. Il existe également une relation linéaire inverse entre la concentration en Cl et le poids du mucus récolté (fig. 4.4).

5. La concentration en K est beaucoup plus variable que celles en Na et en Cl. Les valeurs s'échelonnent entre 14,09 et 30,38 $\mu\text{eq g}^{-1}$. Inscrites dans un diagramme en fonction du poids des échantillons correspondants, ces valeurs sont très dispersées. Afin de faire appa-

raître une éventuelle relation entre les deux paramètres, nous avons réparti les échantillons en groupes suivant des limites pondérales croissantes et nous avons déterminé la valeur moyenne de concentration au sein de chaque groupe (fig. 4.5). On peut constater que la concentration en K diminue au fur et à mesure que le poids des échantillons augmente jusqu'à une valeur pondérale de 30 mg par cm² de muqueuse. Au-delà de cette valeur, la concentration en K revient au

TABLEAU 4.3

Analyse statistique des valeurs de concentration en K considérées en fonction du poids des échantillons prélevés

(Prélèvements réalisés chez 50 sujets normaux respirant par voie nasale)
(Explications dans le texte)

Poids de mucus récolté par cm ² de muqueuse (exprimé en mg)	10 à 14,99	15 à 15,99	20 à 24,99	25 à 29,99	30 à 34,99	35 à 39,99	40 à 44,99
Nombre d'échantillons	17	14	6	4	2	3	4
Concentration moyenne en K exprimée en $\mu\text{eq g}^{-1}$ (m)	19,84	19,44	17,93	15,18	21,17	18,84	21,60
Ecart standard (σ)	3,31	4,33	2,03	0,96	3,14	1,78	6,94
P : probabilité à l'équivalence des moyen- nes	t = 0,289 P > 0,70				n = 9 m = 20,28 σ = 4,04		
	t = 1,347 P > 0,10						
	t = 2,770 P < 0,01						
	t = 0,298 P > 0,70						

niveau initial. L'analyse statistique des résultats (tabl. 4.3) indique cependant que la diminution de concentration en K n'est significative que pour les échantillons dont le poids se situe entre 25 et 30 mg par cm².

6. La concentration en Ca est, comme celle en K, très variable d'un sujet à l'autre. Les valeurs s'échelonnent entre 2,72 et 7,35 $\mu\text{eq g}^{-1}$. Il existe une relation inverse entre la concentration en Ca et le poids de sécrétion prélevée (fig. 4.6).

7. Le déficit osmotique calculé en soustrayant la pression osmotique exercée par le Na, le K, le Ca et le Cl de la pression osmotique mesurée pour chaque échantillon est très petit ; il varie entre 11 et 80 miliosmoles.

B. Composition inorganique de la sécrétion nasale prélevée chez des sujets normaux respirant par voie buccale au cours du prélèvement.

Les tableaux 4.4 et 4.5* indiquent les résultats obtenus.

1. Le poids de sécrétion recueillie varie suivant les sujets de 10,64 à 33,30 mg par centimètre carré de muqueuse.

2. La pression osmotique se situe entre 8,87 et 9,54‰ de NaCl, soit 0,304 et 0,326 osmole. Elle est légèrement plus élevée pour les échantillons de sécrétion dont le poids est le plus petit (fig. 4.7).

TABLEAU 4.6

Comparaison entre les valeurs moyennes du poids, de la pression osmotique et des composants inorganiques de la sécrétion nasale normale suivant la saison au cours de laquelle le prélèvement est réalisé

	VALEURS MOYENNES	
	Prélèvements réalisés en janvier	Prélèvements réalisés en juillet
Poids de sécrétion (mg) par centimètre carré de muqueuse	21,13	19,32
Pression osmotique en osmole.	0,311	0,315
Concentration en Na (en $\mu\text{eq g}^{-1}$) . . .	127,95	127,45
Concentration en K (en $\mu\text{eq g}^{-1}$) . . .	17,60	16,99
Concentration en Ca (en $\mu\text{eq g}^{-1}$) . . .	5,02	4,74
Concentration en Cl (en $\mu\text{eq g}^{-1}$) . . .	139,60	138,04
Déficit osmotique en osmole	0,024	0,029

3. La concentration en Na varie de 120,69 à 135,92 $\mu\text{eq g}^{-1}$. La concentration moyenne est de 127,70 $\mu\text{eq g}^{-1}$.

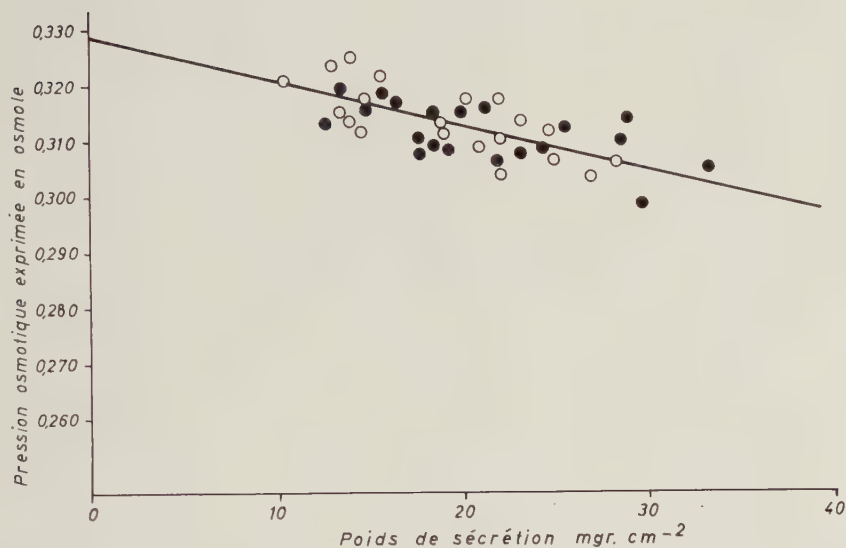
4. La concentration en Cl varie de 128,93 à 148,99 $\mu\text{eq g}^{-1}$. Les différences obtenues en utilisant les méthodes potentiométrique et colorimétrique ne sont pas significatives. La concentration moyenne est de 138,82 $\mu\text{eq g}^{-1}$.

5. La concentration en K varie de 12,27 à 20,01 $\mu\text{eq g}^{-1}$. La concentration moyenne est de 17,30 $\mu\text{eq g}^{-1}$.

6. La concentration en Ca varie de 3,23 à 6,77 $\mu\text{eq g}^{-1}$. La concentration moyenne est de 4,88 $\mu\text{eq g}^{-1}$.

7. Les concentrations moyennes en Na, K, Ca et Cl restent constantes; quel que soit le poids de mucus récolté (fig. 4.8, 4.9, 4.10 et 4.11).

* Voir à la fin du mémoire.



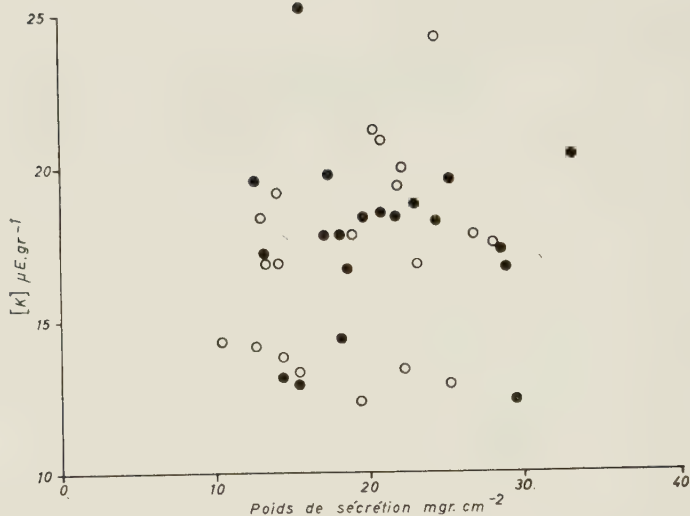


FIG. 4.9. — Relation entre la concentration en K et le poids de sécrétion prélevée chez 40 sujets normaux respirant par voie buccale (mêmes conditions expérimentales que figure 4.7).

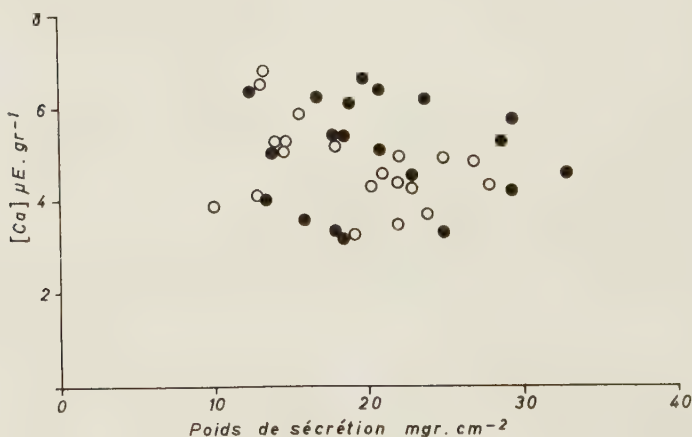


FIG. 4.10. — Relation entre la concentration en Ca et le poids de la sécrétion prélevée chez 40 sujets normaux respirant par voie buccale (mêmes conditions expérimentales que figure 4.7).

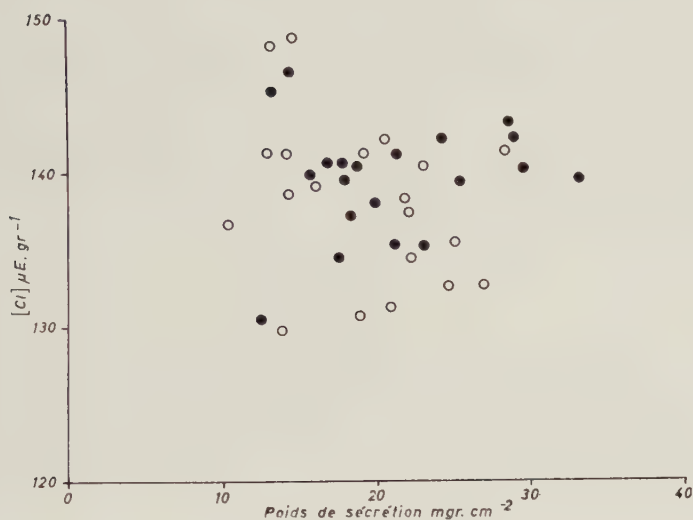


FIG. 4.11. — Relation entre la concentration en Cl et le poids de la sécrétion prélevée chez 40 sujets normaux respirant par voie buccale (mêmes conditions expérimentales que figure 4.7).

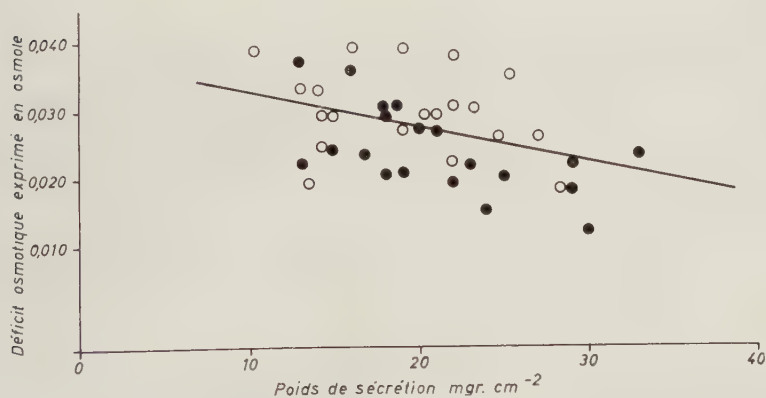


FIG. 4.12. — Relation entre le déficit osmotique et le poids de sécrétion prélevée chez 40 sujets normaux respirant par voie buccale (mêmes conditions expérimentales que figure 4.7).

8. Le déficit osmotique se situe entre 12 et 41 milliosmoles. Comme la pression osmotique, il est légèrement plus grand pour les échantillons de mucus dont le poids est le plus petit (fig. 4.12).

9. Le rapport Na/K varie de 5,03 à 10,66.

10. Les valeurs moyennes du poids, de la pression osmotique et des différents constituants inorganiques de la sécrétion ne sont pas significativement différentes suivant que les prélèvements sont réalisés en été ou en hiver (tabl. 4.6).

C. Discussion

A. La technique que nous avons adoptée pour prélever le mucus nasal présente deux avantages essentiels :

a) Elle permet de recueillir des échantillons de sécrétion normale dont la composition chimique est aussi peu perturbée que possible par les manipulations endonasales que toute méthode de prélèvement, quelle qu'elle soit, entraîne inévitablement.

b) Elle donne la possibilité d'apprécier le débit sécrétoire en réalisant la récolte du mucus sécrété en un temps donné sur une surface connue de la muqueuse.

Cette appréciation du débit n'est pas tout à fait rigoureuse ; elle est entachée d'une faible erreur par excès : une petite quantité de mucus venant de la région située en haut et en avant de la zone de prélèvement est mobilisée par le mouvement ciliaire et vient alors imprégner le bord antérieur du papier. Néanmoins, une telle appréciation du débit est très utile ; elle permet notamment de comparer le flux de sécrétion d'un sujet à l'autre et, chez un même sujet, avant et après l'action d'une substance pharmacodynamique ou d'un antigène, par exemple.

L'épaisseur de la couche normale de mucus est estimée à environ 10 μ . (Dalhamn, 1956). Grâce à l'activité des cils, la sécrétion des deux tiers postérieurs du nez est déplacée vers l'arrière à raison de 1 cm par minute (Hilding, 1931 ; Frenckner, 1939 ; Tremble, 1948 ; Van Ree et Van Dishoeck, 1962 ; Ewert, 1965). Pendant ce laps de temps, la production de mucus peut être évaluée à 1 mm³ par cm², soit environ 10 mg par cm² pendant la durée du prélèvement (dix minutes). Cette quantité correspond à celle prélevée chez les sujets qui fournissent le poids le plus faible de mucus. Chez les autres donneurs, la quantité recueillie est supérieure à cette valeur. Malgré

toutes les précautions prises, notre technique de prélèvement est donc susceptible de provoquer une hypersécrétion. Celle-ci peut résulter de deux facteurs :

a) La tension superficielle développée au contact des fibres de cellulose entraîne l'imbibition rapide du papier collecteur avec assèchement relatif de la surface épithéliale sous-jacente. Cette force s'exerce non seulement sur le mucus de la surface, mais encore sur celui contenu dans les acini glandulaires et leurs canaux excréteurs.

b) D'autre part, le contact du papier collecteur avec la muqueuse stimule les récepteurs sensitifs locaux et entraîne l'apparition d'un

TABLEAU 4.7

**Dosage du sodium dans des échantillons prélevés au moyen de la technique des papiers collecteurs
au niveau d'une solution de NaCl de composition connue (136,95 $\mu\text{eq g}^{-1}$)**

Expériences	Poids de solution prélevée en mg	Concentration du Na en $\mu\text{eq g}^{-1}$
1	102,0	139,58
2	115,2	135,00
3	126,4	134,85
4	133,4	138,89
5	135,2	137,63
6	145,4	134,18

réflexe sensitivosécréteur dont l'intensité est très variable d'un sujet à l'autre.

Le mucus dont nous avons analysé la composition est donc dans certains cas le produit d'une hypersécrétion. Celle-ci est relativement peu importante par rapport aux hypersécrétions des états pathologiques. A cette hypersécrétion, se superpose, chez les sujets qui au cours du prélèvement adoptent une respiration nasale, une évaporation d'eau.

Précisons que le retrait du papier collecteur des fosses nasales et la mise en place de ce papier dans le pèse-filtre se fait avec rapidité et ne donne lieu à aucune évaporation notable. Pour en obtenir la démonstration, nous avons réalisé des prélèvements à partir d'une solution de NaCl de composition connue. Cette solution dont la température est maintenue à 37°C est placée dans une boîte de Pétri. Deux fragments de papier semblables à ceux utilisés pour le prélèvement du mucus nasal sont déposés à la surface de la solution. Après imbibition, ils sont successivement saisis au moyen d'une pince ; puis, après frottement contre la paroi et le bord du récipient, ils sont dépo-

sés dans un pèse-filtre. L'échantillon ainsi prélevé est ensuite pesé puis dilué dans deux millilitres d'eau bidistillée. Enfin, le Na y est dosé. Le tableau 4.7 montre que les concentrations en Na trouvées dans des échantillons prélevés au cours de six expériences successives se répartissent de part et d'autre de la valeur mesurée dans la solution de départ. L'écart maximum observé est de $5.40 \mu\text{eq}$ ce qui représente une différence maximum de $\pm 2\%$. La précision de la méthode est donc largement suffisante.

B. Envisageons en premier lieu la composition du mucus récolté chez les sujets dont le vestibule nasal a été obturé et qui, au cours du prélèvement, ont respiré par voie buccale.

Dans ces conditions, la sécrétion n'est l'objet d'aucune évaporation d'eau. Le poids de mucus récolté varie de 10 à 30 mg par cm^2 de muqueuse. La pression osmotique est voisine de celle du plasma. Elle est essentiellement déterminée par les principaux constituants inorganiques (Na, Cl, K et Ca); en effet, le déficit osmotique calculé est toujours très faible.

La pression osmotique varie légèrement avec le poids de sécrétion prélevée (fig. 4.7). Il existe une relation de proportionnalité inverse entre les deux paramètres. La droite qui exprime cette relation présente une pente correspondant à 7 milliosmoles par dizaine de milligrammes de sécrétion. Il apparaît donc que l'hypersécrétion s'accompagne d'une légère dilution du mucus. Cette dilution ne paraît pas due à une diminution des flux de Na, de K, de Ca ou de Cl, puisque les concentrations moyennes de ces ions ne varient pas avec le poids. D'ailleurs, le déficit osmotique subit une évolution parallèle à la pression osmotique : il existe une relation linéaire inverse entre ce déficit et le poids de sécrétion récoltée. La droite qui exprime cette relation présente une pente de 5 milliosmoles par dizaine de milligrammes de mucus (fig. 4.12). La chute de pression osmotique en fonction du poids paraît donc due soit à la diminution du flux d'un ion inorganique dont nous n'avons pas mesuré la concentration comme les ions Mg^{++} , SO_4^{--} ou HCO_3^{--} ; soit, plus vraisemblablement, comme nous le verrons plus loin, à la diminution du flux sortant d'un composé organique.

En considérant les valeurs fournies par la droite qui exprime la relation entre le poids du mucus récolté et la pression osmotique, il apparaît que pour un poids de sécrétion de 10 mg par cm^2 , poids qui semble correspondre à celui qui est effectivement sécrété en dix minutes au niveau de 1 cm^2 de muqueuse saine en dehors de tout facteur d'hypersécrétion, la pression osmotique moyenne est de 320 milliosmoles.

soit 9,35 ‰ de NaCl. Cette pression osmotique correspond donc à celle du mucus normal qui n'est soumis à aucun phénomène d'évaporation et dont le flux n'est pas accru par une quelconque irritation de la muqueuse.

Les concentrations en éléments inorganiques du mucus sont nettement différentes des concentrations plasmatiques correspondantes. Par rapport à celles-ci, la concentration en Na de la sécrétion nasale est inférieure d'environ 12 microéquivalents par gramme ; celle en Cl est supérieure d'environ 40 microéquivalents par gramme ; celle en K est 3 à 6 fois plus importante ; celle en Ca est tantôt supérieure, tantôt inférieure.

TABLEAU 4.8

Etude comparée de la composition en électrolytes (milliéquivalents/litre) du mucus nasal et d'autres liquides biologiques

	Na ⁺	K ⁺	Mg ⁺⁺	Ca ⁺⁺	Cl ⁻	Protéines
1. Plasma	142	5	5	3	103	16
2. Liquide interstitiel (1)	138	5	5	3	108	2
3. Liquide intracellulaire (1)	14	157	—	26	—	74
4. Liquide céphalo-rachidien (2)	141	3,5	1,3	0,8	129	
5. Larmes (3)	146 (± 10)	16,2 (± 4,8)			128 (± 5,2)	
6. Sueur (4)	20 à 56	9			10 à 40	
7. Salive (3)	30 à 90	19,8 (± 3,0)			10 à 40	
8. Mucus nasal	128	17,3	4,9		138,8	

(1) D'après James D. HARDY in *Fluid Therapy*. — Lea et Febiger, Philadelphia, 1954.

(2) D'après Hugh DAVSON in *the cerebrospinal fluid*. — J. et A. CHURCHILL Ltd., London, 1958.

(3) D'après J.H. TAYSEN, M.A. THORN et J.L. SHWARTZ in *American Journal of Physiology*, 178, 155 et 160, 1954.

(4) D'après R.E. COOKE in *Fibrocystic disease of the pancreas*. — Report of the eighteenth Ross Pediatric Research Conference. Copyright by Ross Laboratories, Columbus, Ohio.

Ainsi, le mucus nasal normal présente une composition originale qui le différencie des autres liquides biologiques (tabl. 4.8). Il est particulièrement intéressant de le comparer aux sécrétions lacrymale, sudoripare et salivaire. La concentration en K de ces trois produits de sécrétion est également beaucoup plus élevée que la concentration plasmatique. D'une manière générale, elle est indépendante du volume sécrétoire. Cependant, après stimulation nerveuse, les premiers échantillons recueillis présentent une concentration en K supérieure à la normale.

Comparativement au liquide extracellulaire, la sueur et la salive sont fortement hypotoniques. Leurs concentrations en Na et en Cl s'élèvent nettement avec l'augmentation du flux sécrétoire, mais restent toujours très inférieures à celles du plasma. Par contre, les larmes

sont isotoniques ; leur concentration en Na est égale à la concentration plasmatique et indépendante du volume sécrétoire. Leur concentration en Cl est largement supérieure à celle du plasma.

La composition du mucus nasal est donc proche de celle des larmes. Comme ressemblances principales, citons l'isotonicité, la valeur élevée des concentrations en K et en Cl. Il existe cependant quelques différences entre les deux types de sécrétion ; en particulier, le mucus nasal se caractérise par une valeur plus basse de la concentration en Na ainsi que par une relation inverse entre le volume sécrété et la pression osmotique.

Contrairement à l'opinion courante admise depuis les travaux de Torrigiani (1926), il n'existe aucune variation de la composition inorganique de la sécrétion nasale suivant les saisons estivale ou hivernale (tabl. 4.6).

C. Parmi les sujets qui, au cours du prélèvement, ont adopté une respiration par voie nasale, certains présentent une hypersécrétion (probablement réflexe) relativement importante : le poids de sécrétion récoltée par cm^2 de muqueuse varie de 10 à 45 mg. L'étude de la composition chimique des échantillons de sécrétion ainsi prélevés nous permet d'envisager deux points nouveaux : a) l'évolution de la composition du mucus qui subit une évaporation d'eau liée au gradient de tension de vapeur entre la couche de mucus et l'air ventilé ; b) la composition de la sécrétion produite en excès à la suite d'une hypersensibilité de la muqueuse nasale.

a) Considérons d'abord les échantillons ayant le même poids que ceux prélevés en l'absence de ventilation nasale, c'est-à-dire compris entre 10 et 30 mg par cm^2 : nous constatons que la pression osmotique de ces échantillons est inversement proportionnelle au poids du mucus récolté et que la droite qui exprime la relation inverse entre les deux paramètres présente une pente correspondant à 30 milliosmoles par dizaine de milligrammes de sécrétion.

Les concentrations en Na, en Cl, en K et en Ca considérées également en fonction du poids des échantillons, évoluent parallèlement à la pression osmotique. Ces concentrations sont d'autant plus élevées que le poids de mucus récolté est plus petit et réciproquement.

Comparons la composition des échantillons de mucus prélevés dans les fosses nasales closes et dans les fosses nasales ventilées. Le tableau 4.9 indique les valeurs moyennes de la pression osmotique et des concentrations en éléments inorganiques se rapportant à des groupes d'échantillons dont les poids s'échelonnent de 5 en 5 mg. Ce tableau renseigne également pour chacun des paramètres étudiés, la

TABLEAU 49

Effets de la ventilation nasale sur la composition inorganique du mucus

Comparaison entre des échantillons de différents poids prélevés soit en présence, soit en l'absence de ventilation nasale (Explications dans le texte)

Poids de mucus prélevé (mg/cm ² /10 min)	10 à 14,99			15 à 19,99			20 à 24,99			25 à 29,99		
	Sans venti- lation nasale	Avec venti- lation nasale	Δ en %	Sans venti- lation nasale	Avec venti- lation nasale	Δ en %	Sans venti- lation nasale	Avec venti- lation nasale	Δ en %	Sans venti- lation nasale	Avec venti- lation nasale	Δ en %
Pression osm. (osmole)	0,318	0,381	19,7 (P < 0,001)	0,314	0,369	17,5 (P < 0,001)	0,311	0,346	11,2 (P < 0,001)	0,307	0,344	12,0 (P < 0,001)
Na $\mu\text{eq.g}^{-1}$	129,24	147,44	14,0 (P < 0,001)	126,83	147,54	16,3 (P < 0,001)	126,61	142,84	12,8 (P < 0,001)	129,61	142,12	9,6 (P < 0,02)
K $\mu\text{eq.g}^{-1}$	16,31	19,85	22,3 (P < 0,001)	16,91	19,66	15,6 (P < 0,05)	18,99	17,93	— 5,5 (P > 0,20)	16,26	15,18	— 6,6 (P > 0,30)
Ca $\mu\text{eq.g}^{-1}$	5,24	5,75	9,7 (P > 0,05)	4,91	5,21	6,1 (P > 0,15)	4,69	5,17	10,2 (P > 0,25)	4,64	4,82	3,8 (P > 0,40)
Cl $\mu\text{eq.g}^{-1}$	140,65	161,58	14,8 (P < 0,001)	138,46	161,28	16,4 (P < 0,001)	137,31	153,14	11,5 (P < 0,001)	139,25	146,82	5,4 (P < 0,02)

P est la probabilité à l'équivalence des valeurs moyennes relatives aux groupes d'échantillons prélevés dans les deux conditions ventilatoires. L'écart (Δ) entre les moyennes est calculé en pour-cent.

différence exprimée en pour-cent entre les valeurs relatives aux échantillons recueillis dans les deux conditions ventilatoires.

Si l'on excepte les modifications de concentration en K relatives aux prélèvements de 20 à 30 mg par cm² de muqueuse, modifications qui ne sont d'ailleurs pas significatives en raison de la dispersion des valeurs individuelles et du petit nombre d'échantillons considérés, on constate qu'en présence de ventilation nasale, la pression osmotique et les concentrations en éléments inorganiques du mucus augmentent d'environ 5 à 20 % suivant le débit sécrétoire.

TABLEAU 4.10

Augmentation théorique de la pression osmotique et de la concentration en éléments inorganiques du mucus dans l'éventualité où l'évaporation d'eau due à la ventilation ne s'accompagne d'aucun échange entre l'épithélium superficiel et la sécrétion.

Poids de mucus récolté mg/cm ² /10 min.	Augmentation de la pression osmotique et de la concentration en éléments inorganiques (%)
10 à 14,9	100 à 66
15 à 19,9	66 à 50
20 à 24,9	50 à 40
25 à 30	40 à 33

Connaissant le débit ventilatoire approximatif des sujets soumis au prélèvement du mucus (8 l/mn), la température et l'humidité relative de l'air ambiant (20° et 60 %) ainsi que de l'air oropharyngé (35° et 94 %) (Cole, 1953), on peut estimer à 340 g la quantité d'eau évaporée dans le nez par vingt-quatre heures. Compte tenu de la superficie totale de la muqueuse nasale (123 cm²) (Négus, 1958) et d'une récupération par condensation d'une partie de l'eau contenue dans l'air expiratoire (35 %) (Cole, 1953), la quantité d'eau fournie par cm² de muqueuse et par minute est d'environ 1 mg. Pour obtenir la valeur réelle du débit de mucus sécrété en dix minutes dans le nez ventilé, il faut donc, dans chaque cas, ajouter 10 mg au poids de mucus prélevé par cm² de muqueuse.

Dans l'éventualité où l'évaporation d'eau ne s'accompagne d'aucun échange entre l'épithélium superficiel et la couche de mucus, on peut calculer l'augmentation de concentration que devrait subir la sécrétion en fonction du poids de mucus prélevé. Le tableau 4.10 donne le résultat d'un tel calcul. L'augmentation de concentration devrait varier entre 33 et 100 % suivant le poids de l'échantillon.

Comme l'augmentation des valeurs mesurées ne dépasse pas 20 %, il paraît évident que l'épithélium superficiel doit céder de l'eau ou résorber des ions.

Supposons que cet épithélium soit fortement perméable à l'eau et que celle-ci passe dans la couche de mucus par osmose. En appliquant les lois de la diffusion, Jacobs (1935) a calculé que pour l'urée et le NaCl, dont le coefficient de diffusion à la température de 20°C est de 1.10^{-6} cm² seconde⁻¹, l'équilibre des flux à l'entrée et à la sortie d'une couche liquide de 10 microns est atteint, à 1 % près, en 46 milli-secondes ; pour une couche de 100 microns, l'équilibre est atteint en 4,56 secondes et pour une couche de 1 mm en 7,6 minutes. Le coefficient de diffusion de l'eau étant dix fois plus élevé que celui du NaCl et de l'urée, l'équilibre est atteint en un temps plus court encore pour l'eau que celui signalé pour ces deux substances. Comme la couche de mucus a au maximum une épaisseur de 100 microns, cette épaisseur étant celle du papier en acétate de cellulose servant au prélèvement, le temps nécessaire pour obtenir l'équilibre de concentration au sein de la couche de mucus est de l'ordre de la seconde ; dans ces conditions, la pression osmotique du mucus soumis à l'évaporation devrait être la même, quel que soit le poids prélevé. Or, nos expériences démontrent que le mucus est d'autant plus concentré que le poids prélevé est petit. L'eau perdue par évaporation ne semble donc pas être rendue à la couche de mucus par l'épithélium.

On pourrait encore supposer que la quantité d'eau fournie par osmose au niveau de l'épithélium superficiel est inférieure à la quantité d'eau évaporée à la surface du mucus ; mais, dans ces conditions, il y aurait une concentration rapide du mucus et l'on devrait mesurer une pression osmotique élevée, quel que soit le poids de l'échantillon prélevé.

Nos résultats s'interprètent le mieux en admettant que les ions qui font partie du mucus dont l'eau est évaporée sont repris par l'épithélium. Considérons le cas du Na pour lequel nous avons démontré sur des fragments isolés de muqueuse un mécanisme de transport actif de la face muqueuse vers la face séreuse de l'épithélium.

Lorsque le poids de mucus prélevé est de 10 mg par cm², on mesure dans ce mucus 1.510 m μ eq de Na. Le mucus sécrété avant l'évaporation doit être de 20 mg par cm² et le contenu en Na de 2.554 m μ eq.

La quantité de Na résorbé par l'épithélium au cours des dix minutes du prélèvement est donc de 1.044 m μ eq/cm². En faisant le même calcul dans les cas où le volume de mucus prélevé est de 20 et 30 mg par cm², on trouve une quantité de sodium résorbé par l'épithélium égale respectivement à 990 et 1.010 m μ eq/cm². La capacité de résorp-

tion de la muqueuse nasale ventilée est donc d'environ 100 m μ eq de Na par cm^2 et par minute, valeur à laquelle doit évidemment être ajoutée la quantité de Na résorbé par la muqueuse en l'absence d'évaporation. Cette quantité ne peut être déterminée, puisque nous ne connaissons pas la concentration en Na du mucus sortant des canaux glandulaires. Nous pouvons cependant l'assimiler au flux net de sodium mesuré à travers l'épithélium nasal isolé dont les deux faces sont baignées par une solution physiologique : ce flux correspond à environ 2 μ eq de Na/ cm^2 /heure, soit 33 m μ eq/ cm^2 /minute.

En ce qui concerne le Cl et le K, nos recherches apportent des arguments en faveur d'un déplacement passif des deux ions dans la même direction que le transport actif de Na, le Cl en vertu de la différence de potentiel, le K grâce au gradient de concentration existant de part et d'autre de l'épithélium superficiel.

b) Considérons d'autre part les échantillons dont le poids atteint 40 à 45 mg par cm^2 de muqueuse. La pression osmotique ainsi que les concentrations en Na, Cl et Ca y sont inférieures à celles mesurées dans les échantillons plus petits qui n'ont pas été soumis à l'évaporation intranasale.

Il en va autrement pour le K dont la concentration moyenne reste au moins aussi élevée que dans les petits échantillons.

Le volume de la sécrétion semble donc dépendre de la perméabilité de l'épithélium glandulaire au K. En effet, aucun mécanisme de transport actif de l'eau n'a jamais été démontré : l'eau doit être entraînée par le déplacement d'une autre molécule. Or, au cours de l'hyper-sécrétion, le K est le seul ion dont la concentration se maintient ou s'élève. On peut dès lors poser l'hypothèse que le transport du K puisse être considéré comme le mécanisme moteur de la sécrétion du mucus. Nous obtiendrons la confirmation de ce fait au chapitre suivant lorsque nous étudierons les effets de la stimulation et de l'inhibition pharmacodynamiques du système nerveux autonome sur la composition du mucus.

IV. — LA COMPOSITION ORGANIQUE DU MUCUS NASAL

A. Conditions expérimentales

a) Première série d'expériences : le dosage de la mucine a été effectué dans le mucus recueilli au niveau de chaque fosse nasale séparément chez 26 sujets au cours des mois de février et mars.

L'aspect de la muqueuse en fonction du cycle vasomoteur physiologique au moment du prélèvement a été noté dans chaque cas et on a recherché une éventuelle corrélation entre l'état vasomoteur local d'une part, le poids de sécrétion récoltée et la concentration en mucine d'autre part.

b) Deuxième série d'expériences : le dosage de la mucine et des protéines a été réalisé dans des échantillons prélevés dans les deux fosses nasales, l'un à la suite de l'autre, chez 36 sujets, au cours des mois de juillet et août.

c) Troisième série d'expériences : le dosage des acides aminés et des protéines a été effectué chez 20 sujets au cours du mois de novembre. Chez 10 d'entre eux, la sécrétion a été mise en solution dans l'eau par malaxage du papier collecteur comme décrit en début de chapitre. Chez 10 autres sujets, dans le but d'éviter une rétention des molécules de protéines sur la cellulose, le papier a été broyé dans l'eau au moyen d'un appareil « ultraturrax ». Dans chaque échantillon, le dosage des protéines a été pratiqué par la méthode de Folin et la méthode au réactif du biuret.

d) Quatrième série d'expériences : le poids sec de la sécrétion récoltée dans les deux fosses nasales a été déterminé chez trente sujets au cours du mois d'avril.

Pendant la période d'imprégnation du papier placé au contact de la muqueuse, tous les sujets ayant prêté leur concours à ces expériences ont subi une obturation du vestibule nasal et ont adopté une ventilation par voie buccale.

B. Résultats

Concentration en mucine.

On trouvera :

Dans le tableau 4.11*, le poids de mucus récolté au cours de la première série d'expériences de même que la concentration en mucine de chaque échantillon et l'indication de l'état de la muqueuse en fonction du cycle vasomoteur au moment du prélèvement. La fosse nasale où la muqueuse est turgescente est désignée par une ou deux croix suivant l'intensité de la réaction vasomotrice spontanée. Lorsque l'état vasomoteur de la muqueuse apparaît identique dans les deux fosses nasales, aucun signe n'est figuré.

Dans le tableau 4.12*, le poids de mucus récolté lors de la deuxième

* Voir à la fin du mémoire.

série d'expériences ainsi que la concentration en mucine de chaque échantillon.

a) La concentration en mucine exprimée en unité de D.O. par 100 mg de sécrétion varie, suivant les échantillons, de 0,073 à 4,014 unités. Il existe une relation inverse entre la concentration en mucine et

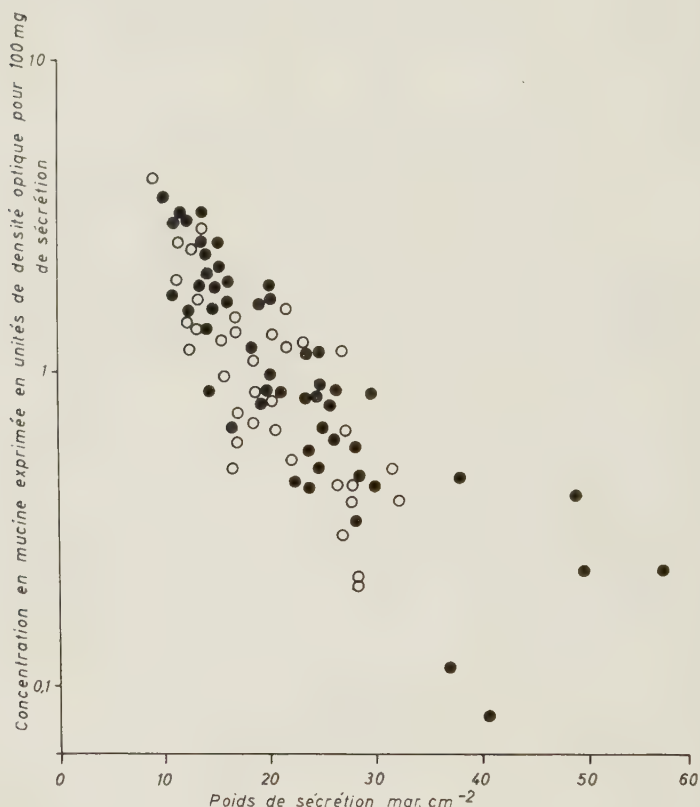


FIG. 4.13. — Relation entre la concentration en mucine et le poids de mucus récolté.

En ordonnées: concentration en mucine exprimée en unités de densité optique pour 100 mg de mucus (échelle logarithmique).

En abscisses: poids de sécrétion prélevée par cm^2 de muqueuse (● prélèvements réalisés en février et mars dans chaque fosse nasale séparément, chez 26 sujets normaux; ○ prélèvements réalisés en juillet et août dans les deux fosses nasales simultanément, chez 36 sujets normaux).

le poids de l'échantillon récolté, c'est-à-dire qu'à un poids important correspond une concentration en mucine faible et réciproquement (fig. 4.13). La relation qui lie les deux paramètres dans un diagramme

établi en coordonnées logarithmiques est linéaire. Cette relation est particulièrement évidente lorsque le poids de mucus récolté est inférieur à 30 mg par cm^2 de muqueuse. Elle permet de conclure que la concentration en mucine de la sécrétion nasale est une fonction exponentielle négative du débit sécrétoire (fig. 4.13).

Il existe également une relation inverse entre la quantité de mucine mesurée dans la totalité de l'échantillon et le poids de cet échantillon. Dans nos conditions expérimentales, l'accroissement du débit sécré-

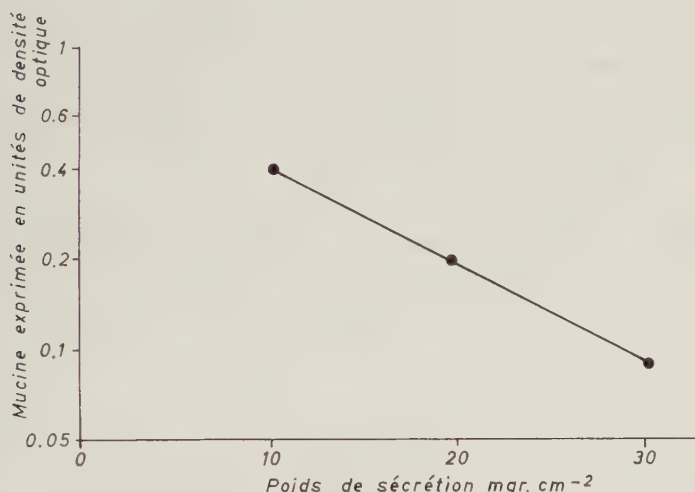


FIG. 4.14. — Relation entre la quantité totale de mucine contenue dans les échantillons de mucus et le poids de ces échantillons.

En ordonnées: quantité de mucine exprimée en unités de densité optique (échelle logarithmique).

En abscisses: poids de sécrétion prélevée par cm^2 de muqueuse (mêmes conditions expérimentales que figure 4.13; les valeurs moyennes de concentration en mucine inscrites dans cette dernière figure ont servi au calcul de la quantité totale de mucine contenue dans les échantillons).

toire et, par conséquent, du flux sortant d'eau s'accompagne donc d'une diminution du flux sortant des molécules de mucine (fig. 4.14).

b) La concentration en mucine ne présente pas de variation significative suivant les saisons.

c) Chez les sujets dont le cycle vasomoteur nasal est nettement apparent, le poids de mucus le plus important est récolté dans la fosse nasale où la muqueuse est turgescente. La concentration en mucine liée au poids par la relation décrite plus haut est donc plus faible du côté turgescent que du côté rétracté.

Concentration en acides aminés et en protéines.

On trouvera :

- dans le tableau 4.12*, les concentrations en protéines déterminées dans le mucus recueilli au cours de la seconde série d'expériences,
- dans le tableau 4.13*, les concentrations en acides aminés et en protéines de la sécrétion prélevée au cours de la troisième série d'expériences.

La concentration totale en acides aminés libres, exprimée en micro-moles de glycolle est comprise, suivant les sujets, entre 4,12 à 13,89 μ M par gramme de mucus. Cette concentration est donc voisine de la concentration plasmatique. Elle ne varie pas en fonction du poids de sécrétion prélevée (fig. 4.15).

La concentration en protéines varie, suivant les échantillons, de 5 à 40 mg par gramme de mucus. Elle est donc nettement inférieure à la concentration plasmatique. Il est à noter que les deux méthodes de dosage utilisées — méthode de Folin et méthode au réactif du biuret — mettent en évidence toutes les protéines de la sécrétion, y compris les glycoprotéines.

Pour les échantillons dont le poids se situe entre 10 et 30 mg par centimètre carré de muqueuse, il existe une relation inverse entre la concentration en protéines et le poids de mucus prélevé. Comme pour la mucine, la relation qui lie les deux paramètres dans un diagramme établi en coordonnées logarithmiques est linéaire. La concentration en protéines est donc, elle aussi, une fonction exponentielle négative du débit sécrétoire (fig. 4.16).

Il existe également une relation inverse entre la quantité de protéines contenue dans la totalité de l'échantillon et le poids de cet échantillon.

Lorsque le poids de sécrétion récoltée est supérieur à 30 mg par centimètre carré de muqueuse, la concentration en protéines se situe entre 4,5 et 7 mg par gramme de mucus. La relation qui lie les deux paramètres dans un diagramme établi en coordonnées logarithmiques est une droite horizontale, ce qui signifie qu'à partir d'un certain débit sécrétoire, la concentration en protéines reste constante. La valeur moyenne de cette concentration est de 6,5 mg par gramme de mucus (fig. 4.16).

* Voir à la fin du mémoire.

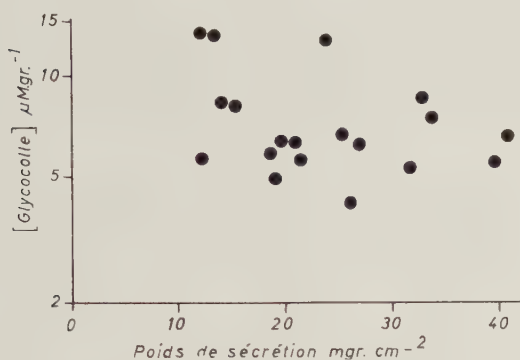


FIG. 4.15. — Relation entre la concentration en acides aminés et le poids de mucus récolté.

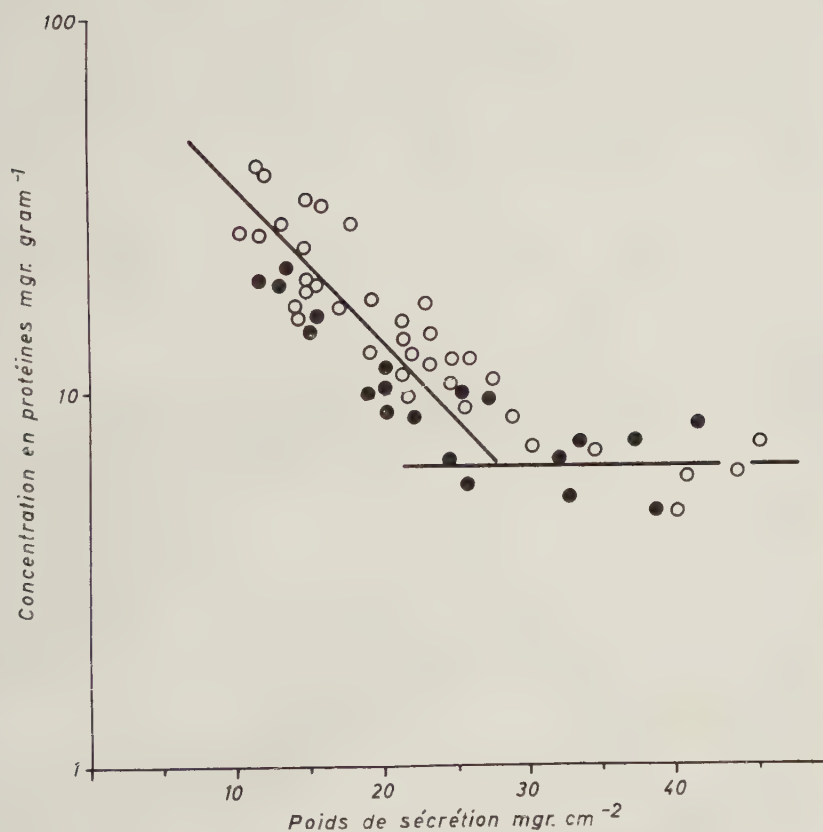


FIG. 4.16. — Relation entre la concentration en protéines et le poids de mucus récolté.

(●: prélèvements réalisés en novembre; O: prélèvements réalisés en juillet et août.)

Mesure du poids sec.

On trouvera dans le tableau 4.14*, le poids frais du mucus récolté au cours de la quatrième série de prélèvements ainsi que le poids sec de chaque échantillon exprimé en valeur absolue et en pour-cent du poids frais.

La quantité totale de sécrétion recueillie (poids frais) varie suivant les sujets de 78 à 204,2 mg. Les poids secs correspondants se situent entre 1,9 et 3,9 mg, soit 0,93 à 4,48 % du poids frais.

Il existe une relation inverse entre le pourcentage en poids sec et le poids frais du mucus prélevé. Comme pour la mucine et les protéines, la relation qui lie les deux paramètres dans un diagramme établi en coordonnées logarithmiques est linéaire. Le pourcentage en poids sec est donc, lui encore, une fonction exponentielle négative du poids frais de la sécrétion (fig. 4.17).

Il existe également une relation inverse entre le poids sec de la totalité de l'échantillon récolté et le poids frais de cet échantillon.

C. Discussion

A. La concentration en mucine varie fortement d'un sujet à l'autre et même d'une fosse nasale à l'autre. On pourrait supposer, comme Prazic et Weber (1964), que la sécrétion de la mucine est fort irrégulière. En fait, il n'en est rien. La concentration en mucine est liée au poids de l'échantillon prélevé. La relation qui lie les deux paramètres dans un diagramme établi en coordonnées logarithmiques est linéaire ; on peut donc exprimer mathématiquement cette relation par l'équation :

$$C = C_0 \cdot e^{-KP} \quad (1)$$

où C est la concentration en mucine dans un échantillon donné de mucus ;

C_0 est la concentration en mucine pour un poids de mucus extrapolé à 0 ;

K est une constante caractérisant la pente de la droite ;

P est le poids de mucus récolté par cm^2 de muqueuse.

L'équation (1) peut s'écrire :

$$\ln C = \ln C_0 - KP \quad (2)$$

* Voir à la fin du mémoire.

Il est possible de définir la valeur de K en utilisant les mesures expérimentales inscrites dans la figure 4.13.

Supposons deux concentrations C_1 et C_2 ayant entre elles un rapport égal à 2 :

$$\begin{aligned}
 & \ln C_1 = \ln C_0 - KP_1 \\
 \text{et} \quad & \ln C_2 = \ln C_0 - KP_2 \\
 \text{d'où} \quad & \ln \frac{C_1}{C_2} = -K (P_1 - P_2) \\
 \text{ou} \quad & 0,693 = -K (P_1 - P_2) \\
 \text{ou} \quad & K = \frac{0,693}{P_1 - P_2} \quad (3) \\
 \text{or} \quad & P_1 - P_2 = -8 \\
 \text{donc} \quad & K \text{ (mucine)} = -\frac{0,693}{8} = -0,086 \text{ mg}^{-1}.
 \end{aligned}$$

B. Nous avons également démontré que la concentration en protéines ainsi que le pourcentage en poids sec du mucus sont, comme la concentration en mucine, des fonctions exponentielles négatives du débit sécrétoire.

K (protéines) et K (poids sec) peuvent être déterminées en utilisant les valeurs expérimentales des figures 4.16 et 4.17,

$$\begin{aligned}
 \text{d'où} \quad & K \text{ (protéines)} = -\frac{0,693}{7,5} = -0,092 \text{ mg}^{-1} \\
 \text{et} \quad & K \text{ (poids sec)} = -\frac{0,693}{8,5} = -0,081 \text{ mg}^{-1}.
 \end{aligned}$$

Ainsi, les valeurs de K correspondant aux 3 paramètres étudiés sont très voisines; il apparaît que les variations des concentrations en mucine et en protéines ainsi que du poids sec de la sécrétion, en fonction du débit sécrétoire, sont parallèles entre elles. Elles semblent donc dépendre d'un mécanisme commun qu'il est logique d'identifier à celui qui règle la sécrétion des glycoprotéines. Outre ces glycoprotéines, le pool protéinique de la sécrétion nasale comprend des protéines plasmatiques. L'étude immunoélectrophorétique du mucus nasal permet d'identifier la sérumalbumine et des γ -globulines (fig. 4.18)*. Mais il semble bien que les variations de concentration en protéines, mesurées dans le mucus par la méthode au réactif du biuret correspondent aux variations de la sécrétion des glycoprotéines. La méthode

* Nous remercions le docteur J. Salmon, chargé de Cours associé, qui a bien voulu nous aider à réaliser cette étude immunoélectrophorétique du mucus nasal.

au réactif du biuret et la méthode turbidimétrique permettent donc, toutes deux, d'apprécier la concentration en mucine du mucus normal.

Nous n'avons pas déterminé l'importance relative des différentes espèces protéiniques de la sécrétion, et il nous est impossible de savoir

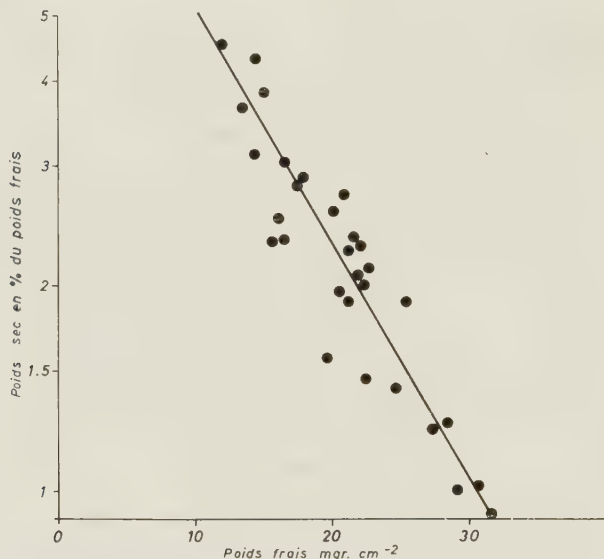


FIG. 4.17. — Relation entre le poids sec et le poids frais du mucus récolté.

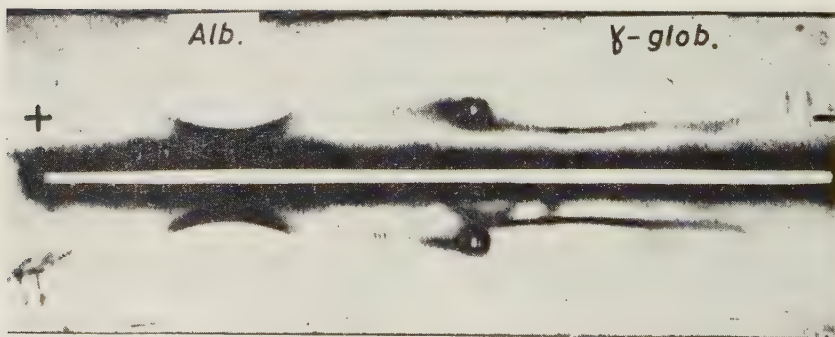


FIG. 4.18. — Analyse immunoélectrophorétique du mucus nasal à l'aide d'un antisérum humain.

Alb.: albumine; γ -gl.: γ -globulines.

comment évolue la concentration en protéines plasmatiques. Le passage de ces protéines dans le mucus dépend certainement d'un mécanisme très différent de celui qui règle la sécrétion des glycoprotéines.

Les premières traversent, en effet, l'épithélium, tandis que les secondes sont synthétisées dans les cellules mucipares. Elles sont ensuite éliminées directement à la surface épithéliale lorsqu'elles proviennent des cellules caliciformes ouvertes ou après passage au travers des membranes cellulaires externes lorsqu'elles sont formées dans les cellules muqueuses fermées des glandes acineuses.

C. Quant au poids sec du mucus normal, les variations importantes qu'il présente en fonction du débit sécrétoire paraissent également dépendre des variations de la sécrétion de la mucine puisque les valeurs de K (poids sec) et K (mucine) sont très voisines.

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons vu qu'en dehors de tout phénomène d'évaporation intranasale, la concentration en matière inorganique reste constante dans les échantillons dont le poids se situe entre 10 et 30 mg par cm² de muqueuse. En utilisant les valeurs moyennes des concentrations déterminées pour les principaux ions inorganiques présents dans le mucus normal, il est possible d'évaluer le poids de ces ions dans un échantillon donné.

Ions	Concentration en $\mu\text{eq/g}$	Poids des éléments inorganiques exprimés en pour-cent du poids frais de mucus
Na	127	0,292
K	17	0,066
Ca	5	0,010
Cl	139	0,462
Total :		0,830

Le poids de Na, K, Ca et Cl contenu dans la sécrétion nasale est d'environ 0,83 % du poids frais. La figure 4.17 indique que le poids sec total mesuré chez les sujets fournissant 10 mg de mucus par centimètre carré de muqueuse est d'environ 5 %, tandis que chez les sujets fournissant 30 mg de mucus par centimètre carré, il n'est que d'environ 1 %. Chez les premiers, le poids de matière organique peut donc être estimé à 4,2 % et chez les seconds à environ 0,2 %.

D. La relation inverse existant entre, d'une part, la quantité de mucine, de protéines ou de poids sec mesurée dans la totalité de chaque échantillon et, d'autre part, le poids de mucus prélevé signifie que l'accroissement du débit sécrétoire et, par conséquent, du flux sortant d'eau s'accompagne d'une diminution du flux sortant des glycoprotéines. Il ne s'agit donc pas d'un simple phénomène de dilution. Ce processus ne s'observe cependant que pour des débits sécrétoires inférieurs à 30 mg par centimètre carré de muqueuse et par dix minutes.

Au-delà de cette limite, les flux d'eau et de glycoprotéines évoluent parallèlement.

E. L'influence du cycle vasomoteur physiologique sur la fonction sécrétoire de la muqueuse nasale est controversée. Heetderks (1927) qui, le premier, a étudié le cycle vasomoteur nasal en fonction des conditions de température et d'humidité ambiantes, admet que l'échauffement de l'air inhalé a lieu principalement dans la fosse nasale turgescente où la circulation sanguine est très active, tandis que l'évaporation est la plus accentuée du côté rétracté où la sécrétion serait plus abondante. Brunner (1942), Zuckerkandl (1952) pensent que la sécrétion ne peut être évacuée des acini glandulaires que pendant la phase de rétraction des cornets. Flottes *et al.* (1960) sont d'un avis opposé : ils considèrent que l'humidification nécessitant une vaporisation d'eau et, par conséquent, un apport calorique supplémentaire s'effectue principalement au niveau de la muqueuse en état de vasodilatation. En fait, il est impossible par une simple observation rhinoscopique de juger s'il y a un cycle sécrétoire au même titre qu'il existe un cycle vasomoteur. Grâce à la technique de prélèvement que nous avons utilisée, nous avons pu montrer que la quantité de sécrétion prélevée par centimètre carré de muqueuse est significativement plus importante du côté turgescent que du côté rétracté, et cela en dehors de tout phénomène d'évaporation intranasale.

On peut dès à présent supposer que les variations du tonus parasympathique dont dépendent les modifications vasomotrices cycliques de la muqueuse nasale (Keuning, 1966), sont également responsables du cycle sécrétoire.

CONCLUSIONS

1. La technique de prélèvement qui est utilisée pour récolter le mucus nasal, dont on cherche à connaître la composition chimique, présente une importance capitale. Elle doit respecter un certain nombre de critères indispensables pour obtenir un échantillon réellement représentatif du produit de la sécrétion normale de la muqueuse. La technique que nous avons mise au point prend ces critères en considération : elle est appliquée chez des sujets parfaitement normaux, placés dans des conditions de température et d'humidité ambiantes constantes ; elle ne détermine aucun traumatisme de l'épithélium et ne s'accompagne que d'une irritation minime de la muqueuse ; elle ne comporte l'utilisation d'aucune substance destinée à augmenter la sécrétion ou à supprimer le réflexe sensitivosécréteur.

Le prélèvement est réalisé au moyen de feuillets rectangulaires d'acétate de cellulose pur, placés au contact d'une surface déterminée de muqueuse septale et laissés en place pendant dix minutes. Ainsi, la technique du prélèvement permet également d'obtenir une mesure relativement précise du débit sécrétoire.

2. Les concentrations en éléments inorganiques du mucus sont nettement différentes des concentrations plasmatiques correspondantes. La sécrétion nasale n'est donc pas le produit d'une ultrafiltration. Elle a une composition originale qui la différencie également des autres liquides biologiques. Lorsqu'elle est récoltée en dehors de toute évaporation intranasale, chez des sujets qui ne présentent que des signes mineurs d'irritation locale au cours du prélèvement, elle possède les caractères chimiques moyens suivants : pression osmotique : 0,314 osmole ; Na : $127,70 \mu\text{eq g}^{-1}$; K : $17,30 \mu\text{eq g}^{-1}$; Ca : $4,88 \mu\text{eq g}^{-1}$; Cl : $138,82 \mu\text{eq g}^{-1}$; déficit osmotique : 0,026 osmole ; rapport Na/K : 7,3.

3. Le poids des échantillons prélevés en dix minutes varie généralement entre 10 et 30 mg par cm^2 de muqueuse. Or, la couche de mucus couvrant normalement l'épithélium cilié ayant une épaisseur d'environ 10 μ et son déplacement grâce à l'activité ciliaire étant de 1 cm par minute, on peut estimer le débit sécrétoire normal pendant la même période à 1 mg de mucus par cm^2 . Malgré la rigueur de la technique du prélèvement, ce dernier s'accompagne dans certains cas d'une hypersécrétion due principalement au réflexe sensitivosecréteur provoqué par le contact local du matériel hydrophile.

Lorsque le poids du mucus ne dépasse pas 30 mg par cm^2 , l'hypersécrétion s'accompagne d'une légère diminution de la pression osmotique et du déficit osmotique ; les concentrations en Na, K, Ca et Cl ne varient pas.

Lorsque l'hypersécrétion dépasse 30 mg par cm^2 , on note une diminution plus accentuée de la pression osmotique, une diminution des concentrations en Na, Ca et Cl, une augmentation de la concentration en K. La perméabilité au K paraît donc conditionner le volume sécrétoire.

4. La concentration du mucus en acides aminés est voisine de la concentration sanguine et est indépendante du volume sécrétoire.

5. Les concentrations en protéines mesurées par la méthode au réactif du biuret et les concentrations en mucine estimées par turbidimétrie varient fortement avec le débit sécrétoire. Pour des débits inférieurs à 30 mg de mucus par cm^2 , il existe une relation inverse entre ces

concentrations et le poids des échantillons prélevés. Il ne s'agit pas d'un simple phénomène de dilution, mais d'une diminution des flux de glycoprotéines. Pour des débits supérieurs à 30 mg par cm², les concentrations en protéines et en mucine restent constantes.

6. Le pourcentage en poids sec de la sécrétion nasale évolue parallèlement aux concentrations en protéines et en mucine. Les variations du poids sec dépendent donc de la sécrétion des glycoprotéines.

En tenant compte des modifications que subit le mucus au cours de l'hypersécrétion provoquée par le prélèvement, on peut estimer le poids sec du mucus *in situ* à 5 % du poids frais ; 0,82 % proviennent des principaux éléments inorganiques, le restant est constitué par les éléments organiques parmi lesquels les glycoprotéines sont de loin les plus abondantes.

7. La ventilation transnasale entraîne une concentration du mucus par évaporation d'eau. Cette concentration est d'autant plus grande que le poids de sécrétion prélevée est petit. Elle est cependant inférieure à celle qui devrait être mise en évidence s'il n'existait pas d'échange entre la couche de mucus et l'épithélium superficiel. Ce dernier doit donc ou bien céder de l'eau au mucus ou résorber des ions. Nos résultats ne peuvent s'interpréter qu'en adoptant la seconde hypothèse. Celle-ci est d'ailleurs corroborée par l'étude des caractères de perméabilité de l'épithélium isolé, étude qui permet d'expliquer un déplacement de Na et de Cl de la face externe vers la face interne de la muqueuse.

8. L'analyse immunoélectrophorétique de la sécrétion nasale met en évidence des protéines plasmatiques : sérumalbumine et γ -globulines.

9. L'étude comparée des débits sécrétoires dans les deux fosses nasales indique l'existence d'un cycle sécrétoire évoluant parallèlement au cycle vasomoteur : le volume de mucus récolté est plus grand du côté où la muqueuse est turgescente.

CHAPITRE V

Le contrôle nerveux de la sécrétion nasale

Effets de l'acétylcholine, de l'adrénaline, de la noradrénaline et de quelques antimétabolites * du système nerveux autonome sur la composition chimique du mucus nasal

I. — LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

L'étude des facteurs neurosécrétoires est fort imparfaite ; elle repose sur quelques observations d'ordre anatomique, physiologique et pharmacodynamique.

a) Sur le plan anatomique, nombre de chercheurs ont décrit la riche innervation des glandes de la muqueuse respiratoire (Engström, 1953 ; Dykstra, 1953 ; Bonhomme et Gesp, 1958 ; Ardouin et Maillet, 1964). Les méthodes histologiques classiques d'impregnation des fibres nerveuses n'ont pas permis d'établir une différence tranchée entre les fibres ortho- et parasympathiques ; mais l'étude de la distribution des catécholamines grâce à la technique très spécifique et très sensible par fluorescence de Falck et Hillart (1962) a démontré l'absence de fibres adrénériques autour des glandes de la muqueuse nasale (A. Dahlström et K. Fuxe, 1965). Quelques fibres adrénériques terminales, très fines et variqueuses sont observées dans la moitié basale de l'épithélium superficiel.

Florey, Carleton et Wells (1932) ont constaté, après administration d'atropine ou de pilocarpine, des signes histologiques importants d'inhibition ou d'excitation de l'activité des glandes. Ils ont également noté l'absence d'action de ces substances sur les cellules caliciformes ;

* Nous entendons par *antimétabolites* des substances qui, ayant une analogie de structure avec un substrat normal du métabolisme, prennent la place de ce substrat mais dont l'intervention, en raison du caractère partiel de l'analogie structurale, inhibe la séquence des réactions métaboliques correspondantes.

ils pensent que ces cellules ne sont pas sous la dépendance du système nerveux et n'obéissent qu'à des incitations locales directes, d'origine mécanique ou chimique.

Par contre, Messerklinger (1957) a décrit de nombreuses modifications, tant des cellules ciliées que des cellules caliciformes de l'épithélium trachéal de cobaye, après injection d'éphédrine, d'ergotine, de pilocarpine et d'atropine.

b) Sur le plan physiologique, Malcomson (1959) a essayé de préciser chez le chat, grâce à l'observation directe, de la muqueuse, les modifications de la sécrétion après stimulation électrique des nerfs du système végétatif. Il constate une hypersécrétion inconstante après stimulation du parasympathique. Aucune modification particulière n'est observée après stimulation du sympathique.

Millonig, Harris et Gardner (1950) ont noté les modifications de l'activité sécrétoire de la muqueuse nasale saine chez des patients soumis à une section du sympathique cervical (28 cas) ou du grand nerf pétreux superficiel (8 cas). Après sympathectomie, le volume sécrétoire varie en plus ou en moins suivant le cas. Une hypersécrétion modérée d'aspect séreux ou muqueux s'observe constamment après résection du ganglion cervical supérieur. Une hypersécrétion légère ou une hyposécrétion est constatée après ganglionectomie stellaire ou radiculotomie antérieure. La parasympathectomie entraîne dans tous les cas une hyposécrétion marquée avec état de sécheresse de la muqueuse caractérisé par la présence de croûtes.

Bourgeois, Chauveau et Dos Ghali (1939) ont effectué des infiltrations novocaïniques du sympathique cervicothoracique chez des patients atteints de bronchiectasies et auraient constaté une diminution du volume de l'expectoration.

c) Sur le plan pharmacodynamique, les méthodes d'analyse ont consisté à mesurer le flux du mucus trachéobronchique après administration de différents médiateurs ou antimétabolites du système nerveux autonome.

Chez le chat et le lapin trachéotomisés, Perry et Boyd (1941) mesurent une augmentation du flux sécrétoire après administration de pilocarpine. La même augmentation est observée après stimulation du pneumogastrique.

Chez des patients atteints de bronchites chroniques, Ameuil, Lemoine et Dos Ghali (1941) provoquent une augmentation du volume de l'expectoration par des injections d'adrénaline et une diminution de ce volume par des injections d'ergotine et d'yohimbine.

A la suite de ces observations, deux conclusions peuvent être formulées :

1. Le rôle du parasympathique est évident : sa stimulation entraîne une hypersécrétion ; son inhibition tarit la sécrétion.

2. Le rôle de l'orthosympathique est beaucoup moins clair : les arguments en faveur de son intervention apparaissent contradictoires.

La sympathectomie réalisée chez l'homme provoquerait le plus souvent une hypersécrétion nasale légère, mais parfois une hyposécrétion. L'hypersécrétion observée est-elle la résultante d'une suppression d'influx sympathiques contrôlant la perméabilité de l'épithélium, d'une modification des flux de matière secondaire à la vasodilatation locale ou encore d'un réflexe sensitivosécréteur déclenché par la turgescence de la muqueuse ?

Les modifications du volume de l'expectoration observées après administration de médicaments sympathomimétiques ou sympatholytiques ne sont-elles pas la conséquence d'une action sur la musculature bronchique ?

L'absence de catécholamines au niveau des glandes de la muqueuse respiratoire est un argument de poids plaidant contre l'intervention du système sympathique.

Dans le but de préciser la nature des cellules épithéliales recevant l'innervation cholinergique, le professeur Gerebtzoff a eu l'amabilité de rechercher, à notre intention, la distribution des cholinestérases au niveau de la muqueuse nasale du lapin et du porc. Ses conclusions sont résumées comme suit :

« Aucune innervation cholinergique de l'épithélium superficiel.

Innervation cholinergique très riche des vaisseaux.

Innervation cholinergique des glandes séreuses.

Peu ou pas d'innervation cholinergique des glandes muqueuses. »

Du point de vue sécrétoire, le parasympathique contrôle donc principalement sinon exclusivement le fonctionnement des cellules séreuses.

Afin d'aborder l'étude du mode d'action du système cholinergique sur la fonction sécrétoire de la muqueuse nasale et de juger du rôle éventuel du système adrénergique, nous avons recherché les effets des médiateurs et de quelques antimétabolites du système nerveux autonome sur la composition chimique du mucus.

II. — MATERIEL ET METHODE

De l'acétylcholine, de la pilocarpine, de la prostigmine, de l'atropine, de l'adrénaline et de la noradrénaline ont été administrées à des sujets normaux par pulvérisation locale ou par injection sous-cutanée ou intraveineuse.

Deux prélèvements successifs, chacun d'une durée de dix minutes, sont effectués avant l'administration de la substance. Le premier prélèvement sert au dosage de la mucine ; le second est destiné à la mesure de la pression osmotique et aux dosages du Na, du K, du Ca, du Cl et des protéines. Deux nouveaux prélèvements identiques aux premiers et servant aux mêmes analyses sont réalisés vingt minutes après la pulvérisation ou trente minutes après l'injection de la substance. Lorsque celle-ci est administrée par pulvérisation locale, la solution utilisée présente la même composition inorganique que la sécrétion nasale normale, et les deux premiers prélèvements ont lieu après pulvérisation d'une solution témoin ne contenant pas la substance. Ces solutions, tamponnées au pH 7,2, sont chauffées à 37°C, puis pulvérisées au moyen d'un appareil de Vilbiss contre la muqueuse du septum et des cornets.

III. — RESULTATS

A. Action de l'acétylcholine et de quelques antimétabolites du système parasymphatique

a) Acétylcholine, pilocarpine, prostigmine.

Du chlorhydrate d'acétylcholine est administré chez 6 sujets par pulvérisation nasale d'environ 0,3 ml d'une solution à 0,002.

Chez six autres sujets, 10 milligrammes de sulfate de pilocarpine sont injectés par voie sous-cutanée. Chez dix autres sujets enfin, 1 milligramme de sulfate de prostigmine est administré en deux injections sous-cutanées de 0,5 mg, séparées par un intervalle de trente minutes.

L'acétylcholine détermine un érythème et une légère turgescence de la muqueuse ainsi qu'une augmentation de la sécrétion.

La pilocarpine provoque chez tous les sujets des transpirations profuses. L'un d'eux signale une hypersalivation, deux autres des contractions vésicales douloureuses. La muqueuse nasale devient légèrement érythémateuse et se couvre de sécrétion plus abondante.

Le prostigmine entraîne l'apparition d'une sudation et d'une hypersalivation légères et inconstantes. Dans tous les cas, on observe une hypersécrétion nasale qui paraît plus importante qu'après injection de pilocarpine.

Les tableaux 5.1, 5.2, 5.3* indiquent les modifications de la composition chimique du mucus nasal après administration de ces trois substances.

Le tableau 5.4 indique les variations moyennes des différentes concentrations en éléments organiques et inorganiques exprimées en pour-cent des valeurs initiales.

TABLEAU 5.4

Modifications de la composition chimique du mucus nasal, exprimées en pour-cent des valeurs initiales, après administration d'acétylcholine et de quelques antimétabolites du système parasymphatique

	Acétylcholine	Pilocarpine	Prostigmine	Atropine
	Pulvérisation d'une solution à 0,002	Injection sous-cutanée de 10 mg	Injection sous-cutanée de 1 mg	Injection sous-cutanée de 0,5 à 1 mg
Poids de mucus récolté .	+ 84,5	+ 94	+ 108,6	— 47,5
Pression osmotique . .	— 6	— 4,4	— 10,1	+ 1,9
Concentration en Na . .	— 5,5	— 6,3	— 11,5	— 0,4
Concentration en K . .	+ 12,1	+ 16,1	+ 20,3	— 51,9
Concentration en Ca . .	— 10,5	— 35,6	— 37,8	+ 34,3
Concentration en Cl . .	— 4,9	0	— 10,5	+ 2,8
Déficit osmotique . . .	— 20	— 26,6	— 23	+ 91,6
Concentration en protéi- nes	— 56,9	— 67	— 63,8	+ 215
Concentration en mucine	— 72,7	— 87,5	— 79,2	+ 245

L'acétylcholine, la pilocarpine et la prostigmine déterminent :

a) Une augmentation du poids de mucus recueilli par centimètre carré de muqueuse.

b) Une augmentation de la concentration en potassium.

c) Une diminution de la concentration en calcium.

d) Une légère diminution de la concentration en sodium et en chlore lorsque le débit sécrétoire dépasse 30 mg par centimètre carré de muqueuse et par dix minutes (durée du prélèvement).

e) Une forte diminution des concentrations en protéines et en mucine.

f) Une légère diminution de la pression osmotique et du déficit osmotique.

* Voir à la fin du mémoire.

Les modifications les plus importantes sont obtenues après administration de prostigmine.

b) **Atropine.**

Un demi-milligramme de sulfate d'atropine est injecté par voie sous-cutanée chez 10 sujets. Certains d'entre eux reçoivent une dose supplémentaire de 0,1 à 0,5 mg, trente minutes après la première injection.

Tous les sujets ainsi traités signalent une diminution importante de la salivation. La rhinoscopie montre un état de sécheresse de la muqueuse nasale.

Le tableau 5.5* indique en détail les modifications de la composition du mucus. Le tableau 5.4 résume ces modifications. Celles-ci consistent en :

- a) Une diminution du poids de la sécrétion recueillie par unité de surface.
- b) Une diminution de la concentration en K.
- c) Une augmentation de la concentration en Ca.
- d) Une augmentation du déficit osmotique.
- e) Une augmentation des concentrations en protéines et en mucine.
- f) La pression osmotique ainsi que les concentrations en Na et en Cl ne subissent pas de modification significative.

B. **Action de l'adrénaline et de la noradrénaline**

Du chlorhydrate d'adrénaline est administré chez 7 sujets normaux, soit par injection sous-cutanée d'une dose unique de 0,5 mg, soit par pulvérisation locale d'environ 0,6 ml d'une solution à 0,5 ‰. Du bitartrate de noradrénaline est administré chez trois autres sujets par perfusion intraveineuse à raison de 3 à 6 µg par minute pendant soixante à soixante-quinze minutes.

L'injection sous-cutanée entraîne une hausse de la pression systolique de 4,5 à 6 cm de mercure ainsi que du tremblement musculaire.

La perfusion intraveineuse provoque une hausse tensionnelle de 3 à 4,5 cm de mercure ainsi qu'une légère pâleur du visage et de la muqueuse nasale.

La pulvérisation nasale détermine l'apparition d'une forte ischémie de la muqueuse qui prend un aspect pâle et rétracté.

* Voir à la fin du mémoire.

Dans aucun cas, on n'observe de modification rhinoscopique de la sécrétion.

Tous les dosages chimiques réalisés ne montrent aucune différence significative entre les échantillons récoltés après l'administration de la substance et les échantillons contrôles (tabl. 5.6*).

DISCUSSION

A. L'acétylcholine et les antimétabolites du système cholinergique modifient fortement le volume et la composition chimique du mucus nasal.

1. L'acétylcholine, médiateur de la stimulation des nerfs parasympathiques, la pilocarpine activateur du récepteur de l'acétylcholine et la prostigmine inhibiteur des cholinestérases, déterminent les mêmes modifications du mucus.

Ces modifications se font en sens divers selon les composants chimiques de la sécrétion. Cette constatation implique une séparation spatiale des caractères de perméabilité de l'épithélium. Il est probable que le récepteur de l'acétylcholine est localisé au niveau des membranes cellulaires internes étant donné la faible solubilité de l'acétylcholine, comme de tous les dérivés de l'ammonium quaternaire, dans les lipides formant les structures cellulaires. Il est possible cependant que le récepteur acétylcholinique ne soit qu'un intermédiaire dans le mécanisme qui provoque les modifications de perméabilité de l'épithélium. Ces modifications de perméabilité pourraient se situer au niveau des membranes cellulaires de la face muqueuse. On a démontré par exemple qu'une diminution de la concentration en K dans la solution baignant la face séreuse de l'épithélium vésical du crapaud modifie la perméabilité au Na des membranes cellulaires de la face muqueuse (Essig et Leaf, 1963), et que la vasopressine n'augmente la perméabilité au Na des membranes cellulaires externes de la peau du crapaud et de la grenouille que lorsqu'elle est ajoutée à la solution baignant la face interne de l'épithélium (Leaf et Hays, 1962).

Connaissant les concentrations de chacun des éléments constitutifs du mucus ainsi que le poids de sécrétion produite par unité de surface de la muqueuse, on peut calculer les flux nets de matière sécrétée, les comparer entre eux et analyser leur évolution en fonction du débit sécrétoire. Les figures 5.1 et 5.3 représentent les modifications des

* Voir à la fin du mémoire.

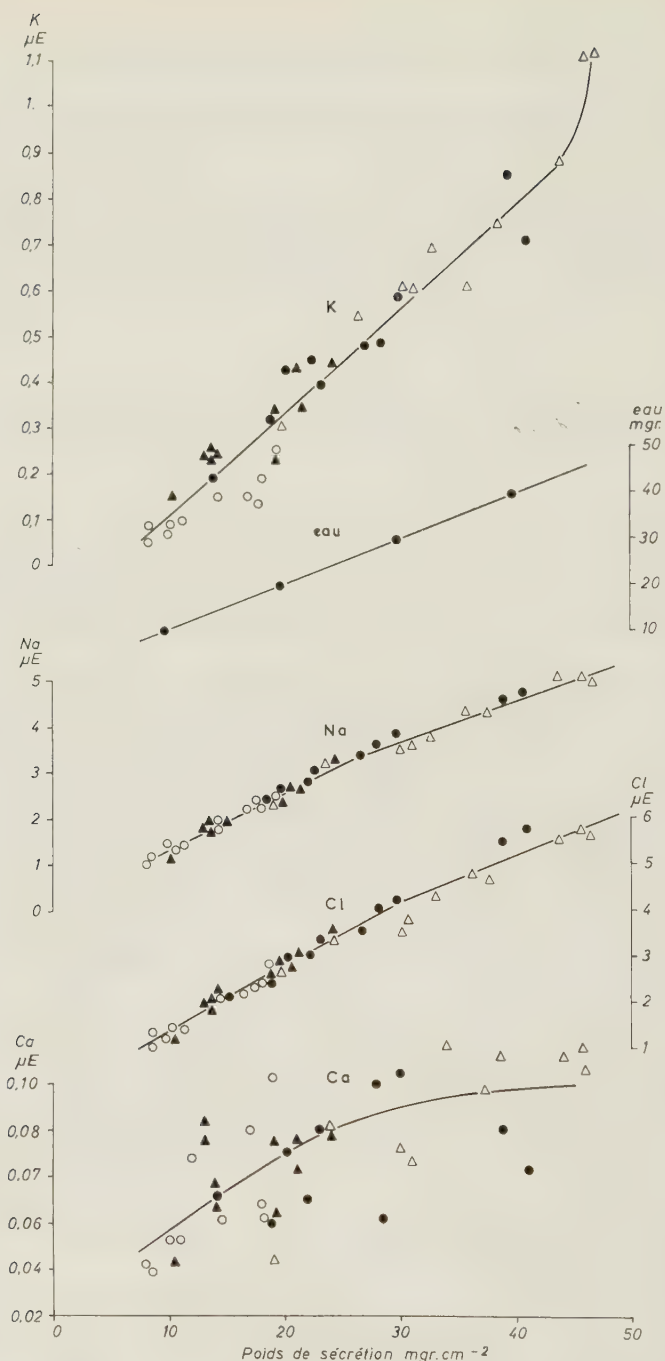


FIG. 5.1. — Comparaison de la teneur totale en éléments inorganiques et en eau du mucus récolté (par cm² de muqueuse au cours d'une période de dix minutes) chez des sujets normaux avant et après l'administration d'atropine et de prostigmine.

En ordonnées: la teneur en K, Na, Cl et Ca est exprimée en microéquivalents, celle en eau est exprimée en mg.

En abscisses: le poids de mucus récolté est exprimé en mg par cm² de muqueuse.

Symboles: ●: avant atropine; ○: après atropine.

▲: avant prostigmine; △: après prostigmine.

(Explications dans le texte.)

flux nets de matière organique et inorganique à la suite d'administrations sous-cutanées de prostigmine et d'atropine. Ces modifications permettent d'apprécier l'effet de la substance utilisée sur la perméabilité de l'épithélium aux différents éléments constitutifs du mucus.

Nos résultats indiquent que la stimulation cholinergique de l'épithélium nasal détermine, à des degrés divers, une augmentation de la perméabilité de cet épithélium à l'eau, au potassium, au sodium, au chlore et au calcium.

La perméabilité au potassium est la plus fortement accrue. La concentration de cet ion est plus élevée dans le mucus récolté après administration de la substance cholinergique que dans le mucus contrôle. Le potassium est le seul ion dont le flux augmente davantage que le flux d'eau, et cela quel que soit le débit sécrétoire mesuré. Il semble donc que l'augmentation du poids de mucus sécrété par la muqueuse sous l'effet des substances cholinergiques dépende essentiellement d'un accroissement de la perméabilité au potassium.

Lorsque l'augmentation du débit sécrétoire est relativement peu importante, les concentrations en Na et en Cl ne varient pas ; les flux d'eau, de Na et de Cl évoluent parallèlement. Mais à partir d'un certain débit qui se situe aux environs de 30 milligrammes de sécrétion par centimètre carré de muqueuse et par dix minutes (durée de prélèvement), les concentrations en Na et en Cl diminuent. Les flux de ces deux ions augmentent alors moins rapidement que le flux d'eau. Il paraît donc y avoir une saturation des mécanismes de passage du Na et du Cl au travers des membranes cellulaires, mécanismes qui pourraient très bien correspondre à une diffusion d'échange.

La concentration en calcium est nettement plus basse dans le mucus récolté après administration d'acétylcholine, de pilocarpine ou de prostigmine que dans le mucus contrôle. Néanmoins, si l'on considère les valeurs des flux du cation, on constate qu'elles augmentent sous l'effet de la substance. Celle-ci détermine donc une augmentation de la perméabilité de l'épithélium au calcium. Cette augmentation est moindre que celle qui concerne le Na, le Cl et à fortiori le K.

Les concentrations en protéines et en mucine diminuent fortement après l'administration des parasymphaticomimétiques. Si l'on considère les concentrations de ces substances mesurées avant et après l'effet pharmacodynamique et que l'on inscrit ces différentes valeurs en fonction du poids des échantillons dans un diagramme établi en coordonnées logarithmiques, on constate qu'il existe une relation linéaire inverse entre les deux paramètres pour des poids de sécrétion inférieurs à 30 ou 35 milligrammes par centimètre carré de muqueuse (fig. 5.2). Un calcul des flux permet de constater que les substances

cholinergiques entraînent une diminution de la sécrétion des protéines et de la mucine (fig. 5.3).

Par contre, au-delà de la valeur limite de débit qui vient d'être mentionnée, les concentrations de ces substances restent constantes; leurs flux augmentent proportionnellement au poids de mucus sécrété.

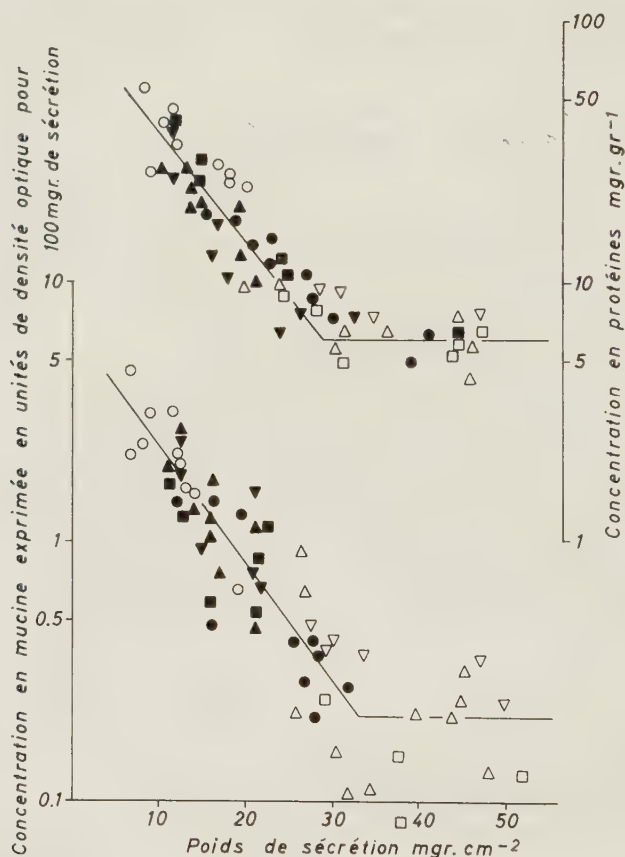


FIG. 5.2. — Comparaison des concentrations en protéines et en mucine dans le mucus récolté chez des sujets normaux avant et après l'administration d'acétylcholine, de pilocarpine, de prostigmine et d'atropine.

En ordonnées: concentration en protéines exprimée en mg g^{-1} et concentration en mucine exprimée en unités de densité optique par 100 mg de mucus (échelle logarithmique).

En abscisses: poids de mucus exprimé en mg par cm^2 de muqueuse.

Symboles: ●: avant atropine; ○: après atropine.

▲: avant prostigmine; △: après prostigmine.

■: avant pilocarpine; □: après pilocarpine.

▼: avant acétylcholine; ▽: après acétylcholine.

Comme nous l'avons déjà montré au chapitre précédent lors de l'étude de la sécrétion normale, il existe une évolution strictement parallèle des concentrations en mucine et en protéines. Il se confirme

donc que la sécrétion de ces deux fractions organiques se fait selon un mécanisme commun qui correspond, en fait, à celui qui règle la sécrétion des molécules de glycoprotéines.

Nos résultats indiquent que la sécrétion de ces molécules est liée au poids total du mucus de façon très particulière puisque, au fur et à mesure que le débit augmente, il se produit une diminution puis un accroissement des flux de mucine.

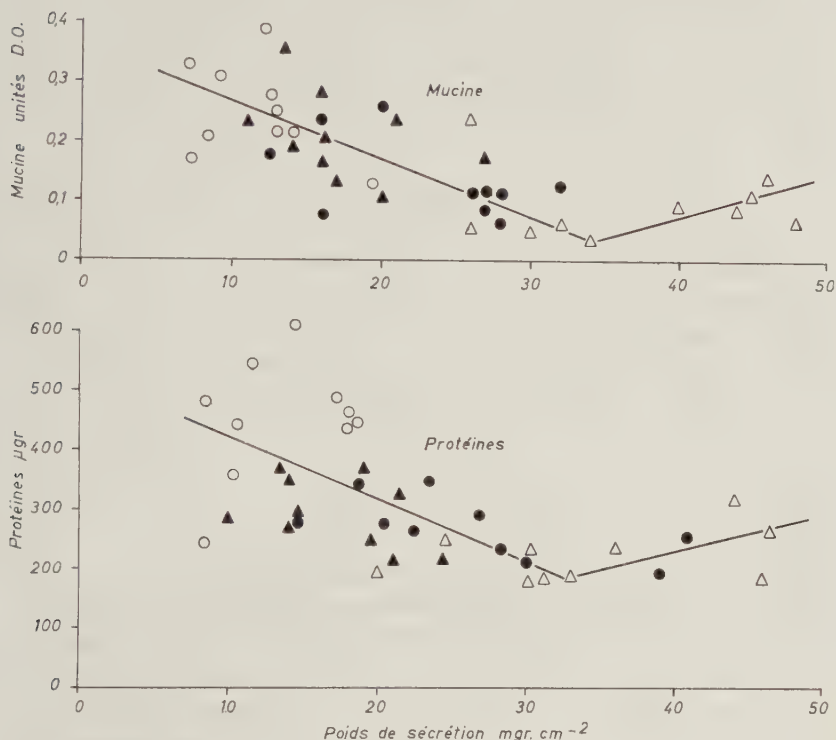


FIG. 5.3. — Comparaison de la teneur totale en mucine et en protéines du mucus récolté (par cm² de muqueuse au cours d'une période de dix minutes) chez des sujets normaux avant et après l'administration d'atropine et de prostigmine.

En ordonnées: la teneur en protéines est exprimée en microgrammes; celle en mucine est exprimée en unités de densité optique.

En abscisses: le poids de mucus est exprimé en mg par cm² de muqueuse.

Symboles: ●: avant atropine; ○: après atropine.

▲: avant prostigmine; △: après prostigmine.

(Explications dans le texte.)

Dans l'état actuel de nos connaissances, il nous est impossible d'apporter une explication définitive à ce phénomène. Différentes hypothèses peuvent être formulées. Nous basant sur des arguments histologiques, à savoir: l'innervation cholinergique exclusive ou fortement

prédominante des cellules séreuses (Gerebtzoff) ainsi que l'apparition d'une activité mucigène dans ces mêmes cellules à partir d'un certain degré de stimulation (Brouet et Chrétien), il nous paraît logique d'envisager deux stades d'hypersécrétion : un premier stade au cours duquel la stimulation des cellules séreuses s'accompagnerait d'une régression de l'activité métabolique des cellules mucipares par un mécanisme dont nous ignorons encore la nature ; un stade plus avancé qui coïnciderait avec le développement d'une synthèse des glycoprotéines dans les cellules séreuses elles-mêmes et se caractériserait par une augmentation parallèle des flux de mucus et de mucine.

2. L'atropine, inhibiteur du récepteur cholinergique, provoque les effets inverses des substances parasymphaticomimétiques qui ont été étudiées plus haut.

Elle détermine une diminution de la perméabilité à l'eau, au potassium, au sodium, au chlore et au calcium ainsi qu'une augmentation de la sécrétion des protéines et de la mucine.

Le volume de la sécrétion diminue de moitié.

La perméabilité au potassium est la plus fortement réduite ; après l'administration d'atropine, la concentration de cet ion dans le mucus tend à rejoindre la concentration plasmatique.

Les concentrations en sodium et en chlore ne varient pas ; la perméabilité de l'épithélium à ces deux ions est donc diminuée dans la même proportion que la perméabilité à l'eau.

La concentration en calcium est augmentée de façon assez variable d'un sujet à l'autre ; néanmoins, si l'on considère les valeurs des flux du cation, on constate qu'elles diminuent sous l'effet de la substance. Cette diminution est moindre que celle qui concerne l'eau et les autres ions inorganiques.

Les concentrations en protéines et en mucine augmentent fortement après l'injection d'atropine. Le calcul des flux permet de constater que cette substance détermine une augmentation de la sécrétion de mucine. Si l'on considère les concentrations en protéines et en mucine mesurées avant et après l'effet pharmacodynamique et que l'on inscrit ces différentes valeurs en fonction du poids des échantillons dans un diagramme établi en coordonnées logarithmiques, on constate qu'il existe une relation linéaire entre les deux paramètres. En fait, pour autant que le débit sécrétoire ne dépasse pas 30 mg de mucus par cm^2 , les concentrations en protéines ou en mucine inscrites dans un tel diagramme en fonction du poids des échantillons récoltés, se répartissent le long d'une même droite, quel que soit l'effet pharmacologique étudié, qu'il s'agisse d'une stimulation ou d'une inhibition du système cholinergique (fig. 5.2 et 5.3).

L'ensemble des modifications chimiques du mucus observées après administration d'acétylcholine, de pilocarpine, de prostigmine et d'atropine démontrent, de toute évidence, que les caractères de perméabilité de l'épithélium glandulaire nasal sont sous la dépendance du récepteur cholinergique.

B. L'adrénaline et la noradrénaline administrées localement ou par voie parentérale ne déterminent aucune modification ni du débit, ni de la composition chimique du mucus nasal. Nos résultats concordent donc avec les recherches histochimiques qui n'ont pu mettre en évidence des catécholamines autour de l'épithélium glandulaire nasal, alors que ces amines sont abondamment détectées dans toutes les parois vasculaires voisines.

CONCLUSIONS

1. Les substances parasymphaticomimétiques administrées chez l'homme par voie locale ou générale déterminent une augmentation du débit sécrétoire ainsi que des modifications de la composition du mucus. Ces modifications apparaissent en sens divers selon les composants chimiques de la sécrétion, ce qui implique nécessairement une distribution spatiale des caractères de perméabilité au niveau des membranes cellulaires de l'épithélium.

On observe, par ordre d'importance, une augmentation des flux de potassium, d'eau, de sodium, de chlore, de calcium. Le potassium semble donc être l'élément inorganique dont le flux règle le volume sécrétoire. Les flux de protéines et de mucine diminuent avec l'accroissement du débit sécrétoire pour augmenter ensuite à partir d'un niveau de débit de 30 mg par cm² et par dix minutes.

L'atropine détermine des modifications exactement inverses.

Ainsi, se trouve démontré le rôle capital du récepteur cholinergique dans le contrôle des caractères de perméabilité de l'épithélium glandulaire nasal.

2. Par contre, l'adrénaline et la noradrénaline n'ont aucun effet sur la composition tant organique qu'inorganique du mucus. Nos résultats ne plaident donc pas pour une participation du système nerveux sympathique dans le contrôle de l'activité sécrétoire de la muqueuse nasale.

CHAPITRE VI

**La composition chimique du mucus nasal
au cours de la crise de coryza spasmodique****Etude pathogénique de la crise**

Les perturbations fonctionnelles les plus importantes de l'activité sécrétoire de la muqueuse nasale sont celles qui se manifestent au cours d'une crise de coryza spasmodique. Ce coryza est un syndrome, le plus souvent d'étiologie allergique, caractérisé par des épisodes paroxystiques d'hypersécrétion, eux-mêmes précédés de prurit et d'éternuements en salves, puis suivis d'obstruction nasale. En raison, d'une part, du trouble vasomoteur apparaissant brutalement au niveau de la muqueuse lors des crises et, d'autre part, du caractère séreux de l'écoulement, nombreux sont ceux qui considèrent l'hypersécrétion comme le résultat principal du passage au travers de l'épithélium nasal d'un ultrafiltrat d'origine plasmatique.

Mais il n'y a, à l'heure actuelle, que peu d'arguments expérimentaux qui puissent étayer une telle hypothèse.

I. — LES DONNEES DE LA LITTERATURE

1. On connaît certes le caractère explosif et particulièrement intense de la réaction vasculaire d'origine anaphylactique ; le contact local avec un antigène auquel la muqueuse nasale est sensibilisée, déclenche une forte vasodilatation artériolocapillaire avec augmentation de la perméabilité vasculaire et formation d'un œdème interstitiel extrêmement marqué. Ingelstedt et Ivstam (1949 *b*) ont montré qu'il existait également une altération de la perméabilité de l'épithélium : la fluorescéine administrée par voie intraveineuse n'est pas décelée dans le mucus normal, mais bien dans le mucus récolté au cours d'une crise d'anaphylaxie locale. Les travaux de Chevance (1957) ont d'ailleurs révélé que la lésion initiale de la muqueuse consistait en un arrêt de

l'activité ciliaire au point d'impact de la particule antigénique, suivi de la formation locale d'une bulle d'œdème sous-épithéliale dont la dilatation aboutit à la déchirure de l'épithélium superficiel. Des brèches sont ainsi créées mettant en communication directe la couche de mucus et le liquide d'œdème interstitiel.

Mais il y a lieu de considérer également l'atteinte fonctionnelle de l'épithélium glandulaire, dont nous ignorons l'importance et la nature. Les travaux de Crifo (1963 *b*) sur les modifications de la composition chimique du mucus prélevé chez des patients présentant des manifestations d'allergie nasale (légère augmentation de la concentration en Na et diminution de la concentration en K) n'apportent pas de renseignements utiles à ce sujet, parce qu'ils ne font mention que du dosage de deux cations et qu'ils concernent des patients qui, au cours de l'évolution de leur état allergique, ont acquis une hypersensibilité non spécifique de la muqueuse nasale. Or, cette hypersensibilité détermine, lors du prélèvement, une hypersécrétion réflexe qui s'ajoute ou se substitue au phénomène allergique. Certains prélèvements ont été réalisés après anesthésie locale, mais l'anesthésique modifie lui-même les caractères de perméabilité de l'épithélium avec une intensité qui dépend, inévitablement, de son degré de pénétration.

D'autre part, le déterminisme des lésions tissulaires responsables de l'hypersécrétion n'est pas, non plus, complètement élucidé. Sans doute est-il établi depuis de nombreuses années que ces lésions ne sont pas attribuables aux propriétés pharmacodynamiques propres de l'antigène spécifique, mais qu'elles dépendent d'une réaction immunologique qui aboutit à l'activation de systèmes enzymatiques avec libération subséquente d'une ou de plusieurs substances agissant sur l'endothélium vasculaire et l'épithélium glandulaire. Les systèmes enzymatiques impliqués dans la réaction d'origine anaphylactique ne sont pas encore connus. Par contre, la nature de différentes substances libérées est mieux définie. On a pu mettre en évidence au cours de certaines réactions allergiques immédiates : l'histamine, l'héparine, la sérotonine, la bradykinine, la *Slow reacting substance* de Brocklehurst, les ions K^+ . Cette énumération n'est évidemment pas encore complète.

L'histamine paraît jouer un rôle indéniable dans la pathogénie des lésions du coryza d'origine anaphylactique.

La muqueuse nasale normale ou sensibilisée renferme de l'histamine sous forme liée, pharmacodynamiquement inactive (de 6 à 40 $\mu g/g$ de muqueuse selon Baxter et Rose, 1953).

Administrée localement chez l'homme, l'amine reproduit avec une

grande similitude les signes cliniques de la rhinite allergique (Mélon et Lecomte, 1958). De même, instillée sur la muqueuse nasale du cobaye sensibilisé, elle y provoque l'apparition de lésions histologiques analogues à celles qui suivent le contact de l'antigène spécifique (Fortunato, 1948).

Sa teneur dans la muqueuse et le sang prélevés chez des patients atteints de manifestations nasales d'origine anaphylactique subit des variations significatives (Buhrmester et Werner, 1936 ; Businco, 1942 ; Solero, 1942 ; Guinchi et Serafini, 1942 ; Sangiovanni et Massenti, 1947 ; Mattioli et Pini, 1949 ; Rose, Entin et Baxter, 1951 ; Baxter et Rose, 1953 ; Filipo, Bernicchi, Archilei, 1959).

L'atténuation de la symptomatologie nasale d'origine allergique grâce à l'administration d'antihistaminiques de synthèse est également bien connue.

Toutefois, le mode d'action intime de l'histamine dans la production de l'hypersécrétion nasale consécutive au contact antigénique doit encore être précisé.

2. L'origine allergique de l'hypersécrétion nasale paroxystique n'est pas démontrée dans tous les cas. On attribue alors le trouble sécrétoire à une perturbation fonctionnelle du système nerveux autonome. Mais la nature de cette perturbation fait l'objet de controverses.

a) Les uns (Godin et Cloetens, 1947) soutiennent qu'il s'agit le plus souvent de *troubles angiospastiques* d'origine sympathique. Sur un terrain de vasoconstriction artériolaire périphérique chronique, analogue à celui observé dans la maladie de Raynaud, la crise nasale serait déclenchée par une vasoconstriction supplémentaire produite à l'occasion d'un changement brusque de la température ambiante, d'un refroidissement localisé à une partie du corps, d'une émotion ou de tout autre facteur qui, dans la vie normale d'un individu, entraîne une vasoconstriction. Le spasme ainsi créé atteindrait les artérioles, les métartérioles, les sphincters précapillaires avec, comme conséquence hémodynamique, un reflux sanguin par les shunts artérioveineux, un engorgement des veinules et, par voie rétrograde, des capillaires. Il en résulterait une hypertension capillaire, une augmentation de la perméabilité endothéliale, une accumulation de liquide interstitiel et finalement une transsudation vers la lumière des fosses nasales.

Dans pareils cas, Godin constate un abaissement de la pression sanguine mesurée dans la veine cubitale, pression qu'il considère comme un témoin de la vasoconstriction artériolaire périphérique. Il obtiendrait une disparition de la symptomatologie nasale grâce à une

infiltration novocaïnique du plexus sympathique des artères temporales ; l'effet sympathicolytique obtenu dans le territoire temporal s'étendrait au territoire sphéno-palatin.

b) D'autres auteurs parmi lesquels Holmes, Goodell, Wolf et Wolff (1950), Reading et Malcomson (1954), Golding Wood (1959, 1961, 1962, 1963) attribuent à la crise de rhinite vasomotrice une origine parasympathique. Reading et Malcomson, Golding Wood traitent efficacement des cas de coryza spasmodique par la section du nerf grand pétreux superficiel. Holmes *et al.*, orientés vers l'étude psychosomatique de leurs patients, reproduisent expérimentalement la crise nasale chez des sujets atteints de rhinite vasomotrice en évoquant au cours de l'interrogatoire des situations passées qui ont été la source de sentiments émotionnels divers, particulièrement d'angoisse, d'humiliation, d'insécurité, de ressentiment. Ils pratiquent des biopsies de la muqueuse lors d'une période asymptomatique puis, lors d'une crise nasale provoquée au cours d'un interrogatoire dirigé. Les premières montrent une structure normale ; les secondes, un engorgement des vaisseaux sanguins et lymphatiques, un œdème interstitiel, une hyperplasie des glandes dont les acini et les tubes excréteurs sont remplis de mucus ; en bref, des lésions comparables à celles observées lorsqu'ils réalisent une suppression des influx sympathiques par blocage novocaïnique du ganglion stellaire.

Ces différents facteurs étiologiques du coryza spasmodique n'interviennent pas nécessairement à l'état isolé. Ils peuvent se succéder ou même se superposer chez un même individu. Il est habituel d'observer des patients chez qui une sensibilisation d'origine allergique est manifeste, mais qui présentent à la longue des crises provoquées par des facteurs d'irritation locale non spécifique, tels un changement brusque de température ou une poussière minérale irritante. D'autres fois, on relève chez certains allergiques l'influence de facteurs psychiques : l'hypersensibilité nasale découle alors d'un complexe psychosomatique indissociable.

Afin d'apporter notre contribution à l'étude pathogénique de la crise de coryza spasmodique, nous avons observé l'évolution des principaux signes cliniques de la crise et avons réalisé l'analyse chimique du mucus prélevé chez différents patients atteints de manifestations nasales paroxystiques tant d'origine neurovégétative que d'origine allergique et histaminique. Chez certains patients, nous avons comparé l'effet préventif obtenu grâce à l'administration d'un parasympathicolytique, d'un antihistaminique et d'un anesthésique local.

II. — CONDITIONS EXPERIMENTALES

Cette étude a été entreprise chez 3 groupes de patients.

Le premier groupe comprend 10 sujets dont les crises sont seulement déclenchées par des facteurs d'irritation locale d'ordre physique ou chimique. Ces patients qui, selon l'expression de Melchior (1950), souffrent d'érithisme nasal d'origine exogène ne présentent aucun signe anamnestique, ni clinique de sensibilisation allergique. La muqueuse nasale est parfaitement normale en dehors des crises. Les tests cutanés, effectués à l'aide des antigènes usuels, sont négatifs.

Le deuxième groupe est constitué de 18 sujets atteints de rhinobronchite apériodique d'origine allergique. La muqueuse nasale présente les signes caractéristiques de la lésion allergique chronique de type immédiat : les cornets inférieurs sont turgescents, d'aspect violacé en raison de la stase veineuse existant dans les lacs sanguins du tissu caverneux ; les cornets moyens sont le siège d'un œdème blanc ; dans quelques cas, la muqueuse, particulièrement celle des méats moyens, a subi une transformation polypeuse plus ou moins importante. On n'observe aucun signe d'infection locale.

Les antécédents personnels et héréditaires d'ordre allergique sont nombreux. Les crises d'asthme sont fréquentes. Les tests cutanés et de provocation bronchique objectivent un état de sensibilisation spécifique.

C'est en période d'accalmie des signes cliniques et en dehors de tout paroxysme sécrétoire que nous pratiquons des prélèvements de mucus.

La crise nasale est provoquée chez les sujets des deux premiers groupes par le simple contact de la muqueuse avec le papier collecteur. Il s'agit donc d'une *hypersécrétion d'origine réflexe*.

Le troisième groupe rassemble 26 sujets affectés d'une sensibilisation nasale purement périodique aux pollens de graminées. Ces patients présentent, chaque année, les manifestations cliniques du rhume des foins.

La crise de coryza est provoquée en dehors de la période de pollinisation par pulvérisation locale de l'antigène spécifique. Elle est reproduite par le bichlorhydrate d'histamine.

L'antigène est un extrait complexe de pollens de graminées préparé par l'Institut Pasteur de Paris, à partir d'un mélange de pollens deséchés et dégraissés (dactyle aggloméré, phléole des prés, ivraie vivace). L'extrait est mis en solution à la concentration de 0,5 ‰ dans un liquide ayant la même composition inorganique que la sécrétion nasale (120 meq de Na; 18 meq de K; 5 meq de Ca et 140 meq de Cl par litre). La solution antigénique est chauffée à 37°C, puis pulvérisée, à raison de 0,3 ml environ, sur la muqueuse du septum et des cornets au moyen d'un appareil de Vilbiss.

Des prélèvements de sécrétion sont réalisés d'abord au niveau de la muqueuse septale saine, puis cinq minutes après la pulvérisation d'une solution témoin ne contenant pas de pollen et, enfin, à plusieurs reprises, après l'application de l'allergène.

Sur la muqueuse saine, les papiers collecteurs sont laissés en place pendant dix minutes; sur la muqueuse en crise anaphylactique, ce temps est ramené à trois minutes en raison de l'hypersécrétion.

Le bichlorhydrate d'histamine est mis en solution à la concentration de 0,5 ou 1 ‰ dans le même liquide que celui décrit plus haut. La pulvérisation intranasale de l'amine ainsi que les prélèvements de mucus sont réalisés selon un schéma identique à celui suivi lors de l'administration de la solution antigénique.

Le mucus prélevé dans les deux fosses nasales ou, chez certains sujets, dans chaque fosse nasale séparément, sert soit à la mesure de la pression osmotique et des concentrations en Na, K, Ca, Cl et protéines, soit à la détermination de la concentration en mucine.

Chez plusieurs sujets appartenant à chacun des 3 groupes, nous avons également provoqué différentes crises de coryza quarante-cinq minutes après une administration sous-cutanée de 0,5 mg de sulfate d'atropine ou une injection intramusculaire de 50 mg de doxergan, ou encore quelques minutes après une pulvérisation locale de pantocaïne.

Les effets propres de l'atropine sur la muqueuse nasale saine sont décrits dans le chapitre précédent.

Les effets propres du doxergan et de la pantocaïne ont été recherchés chez 6 sujets normaux.

Le doxergan* est un nouveau dérivé de la phénothiazine : la dioxo-9,9 (diméthylamino 3' méthyl-2' propyl)-10 phénothiazine ou

* Nous remercions les Laboratoires Spécia de nous avoir fourni gracieusement le produit sous forme injectable.

oxomémazine. Ce produit est caractérisé par des propriétés antihistaminiques très spécifiques et très puissantes : il protège le cobaye contre une administration intraveineuse de doses létales d'histamine (technique de Bovet-Staub) et contre le bronchospasme asphyxique provoqué par des aérosols d'histamine (technique de Schaumann) à des doses respectivement 8 et 2.5 fois plus faibles que la prométhazine (phénergan). Il a sur la mortalité due au choc anaphylactique chez le cobaye, une action préventive 30 fois plus puissante que la prométhazine. Contrairement à cette dernière, il serait dépourvu de propriété parasympatholytique : chez le chien chloralosé, le doxergan administré à la dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse, ne modifie pas la bradycardie réflexe d'origine vagale, consécutive à l'hypertension adrénalinique et noradrénalinique ; à la même dose, la prométhazine la supprime complètement. Dans les mêmes conditions, le doxergan ne diminue pratiquement pas l'hypotension due à l'excitation du bout périphérique du vague. Au contraire, ces effets sont supprimés par une dose de 5 mg/kg de prométhazine administrée par voie intraveineuse (Courvoisier *et al.*, 1962).

Le doxergan est également dépourvu de propriété antisérotonine (Courvoisier *et al.*, 1962 ; Lecomte, 1966). Par contre, comme la plupart des antihistaminiques, il exerce une action anesthésique locale (Courvoisier *et al.*, 1962).

La pantocaïne ou tétracaïne puissant anesthésique de surface, a été utilisée sous forme de chlorhydrate en solution à 0,5 % dans un liquide ayant une fois encore la même composition inorganique que la sécrétion nasale normale. A cette concentration, la substance ne détermine aucune altération de l'épithélium superficiel ; le mouvement ciliaire n'est pas modifié (Kimura, 1959). La solution est soigneusement pulvérisée sur toute l'étendue de la muqueuse. Trois administrations successives, chacune d'environ 0,6 ml, sont espacées par des intervalles de cinq minutes. Le prélèvement du mucus est réalisé cinq minutes après la dernière pulvérisation.

III. — RESULTATS

A. Action propre de la pantocaïne et du doxergan sur la muqueuse nasale saine

1. La pulvérisation locale d'une solution de *pantocaïne* à 0,5 % chez des sujets normaux provoque l'apparition d'un érythème et d'une turgescence plus ou moins importante de la muqueuse nasale. Le pico-

tement, de brève durée, habituellement ressenti lors de l'application du papier collecteur est absent. Le poids du mucus récolté est inférieur à celui mesuré avant l'administration de l'anesthésique local. La pression osmotique, les concentrations en Na et en Cl de la sécrétion ne subissent pas de modification significative. La concentration en K diminue fortement dans la majorité des cas. Le Ca évolue de la même manière, tandis que la concentration en protéines augmente de façon d'autant plus importante que le poids de mucus récolté est plus petit (tabl. 6.1).

2. L'injection intramusculaire de 50 mg de *doxergan* détermine, chez tous les sujets traités, une somnolence d'intensité modérée. Certains sujets signalent, en plus, une sensation de légère sécheresse pharyngée. La muqueuse nasale ne présente aucune modification apparente. Le contact du papier collecteur avec la muqueuse est ressenti avec la même intensité que si l'antihistaminique n'avait pas été administré. Le poids de sécrétion récoltée est généralement inférieur à celui mesuré lors du prélèvement témoin. La pression osmotique, les concentrations en Na et en Cl du mucus ne subissent pas de modification significative. La concentration en K diminue plus ou moins fortement suivant les cas : chez certains sujets, cette diminution atteint 50 % de la valeur initiale ; chez d'autres, elle n'est pas significative. La concentration en Ca augmente de même que la concentration en protéines dont l'élévation est proportionnelle à la diminution du poids de sécrétion recueillie (tabl. 6.2).

B. Caractères de la crise de coryza provoquée chez les sujets du groupe I

Aussitôt après la pose du papier collecteur contre la muqueuse septale, tous les sujets de ce groupe éprouvent une sensation nasale de prurit et de picotement intenses, bientôt suivie d'envies impérieuses d'éternuer et d'une rhinorrhée séromuqueuse plus ou moins importante. L'hypersécrétion va en augmentant pendant quelques minutes, tandis que les sensations subjectives s'atténuent. Chez certains sujets, cependant, les éternuements ne peuvent être réprimés volontairement. Les papiers collecteurs sont retirés des fosses nasales après un temps, variant de quatre à dix minutes, qui dépendra de l'importance des éternuements et de la rhinorrhée. Après le prélèvement, la muqueuse nasale apparaît érythémateuse, turgescence et couverte de sécrétion anormalement abondante.

Le tableau 6.3 donne en détail la valeur du poids, de la pression

TABLEAU 6.1
Effets d'une pulvérisation locale de pantocaïne sur le débit sécrétoire de la muqueuse nasale
et sur la composition chimique du mucus récolté chez des sujets normaux

Sujets	Prélèvements	Poids total de mucus récolté mg	Débit sécré- toire mg.cm ⁻² min ⁻¹	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Protéi- nes mg.g ⁻¹
				% NaCl	Osmole					
1. Fid. L. 25 ans F. . . .	Avant Pantocaïne	144,7	2,22	9,11	0,312	134,69	13,82	4,44	140,10	12,95
	Après Pantocaïne	117,0	2,00	9,19	0,317	131,11	7,90	3,01	137,18	15,22
2. Hal. N. 43 ans F. . . .	Avant Pantocaïne	104,6	1,60	9,40	0,322	130,59	14,70	6,74	143,51	17,69
	Après Pantocaïne	98,3	1,51	9,81	0,336	131,95	14,71	4,34	137,29	21,50
3. Bac. G. 34 ans F. . . .	Avant Pantocaïne	229,4	3,52	7,84	0,264	112,45	20,31	3,93	126,16	8,92
	Après Pantocaïne	105,2	1,61	8,96	0,305	119,43	15,98	3,43	138,98	16,59
4. Kel. M. 51 ans F. . . .	Avant Pantocaïne	101,7	1,56	9,65	0,330	122,78	12,41	4,46	139,70	14,05
	Après Pantocaïne	82,0	1,26	9,56	0,327	127,56	7,25	3,57	131,14	25,60
5. Det. N. 23 ans F. . . .	Avant Pantocaïne	115,4	1,77	9,00	0,306	120,38	15,94	2,62	129,19	11,58
	Après Pantocaïne	100,0	1,50	9,19	0,314	119,51	9,23	2,77	134,70	27,30
6. Dec. G. 20 ans F. . . .	Avant Pantocaïne	120,3	1,85	9,27	0,317	119,01	14,54	2,96	130,09	11,68
	Après Pantocaïne	110,2	1,69	9,10	0,312	119,62	9,83	4,15	135,65	16,71

TABLEAU 6.2

**Effets d'une injection intramusculaire de 50 mg de doxergan sur le débit sécrétoire de la muqueuse nasale
et sur la composition chimique du mucus récolté chez des sujets normaux**

Sujets	Prélèvements	Poids total de mucus récolté mg	Débit sécré- toire mg·cm ⁻² min ⁻¹	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Protéi- nes mg·g ⁻¹
				ψ_{NaCl}	Osmole					
1. Ort. R. 45 ans F. . . .	Avant Doxergan	107,0	1,64	9,54	0,326	124,50	16,25	4,44	139,47	10,57
	Après Doxergan	85,4	1,31	9,44	0,323	126,92	7,89	6,40	135,08	15,03
2. Kel. M. 55 ans F. . . .	Avant Doxergan	109,9	1,69	9,49	0,324	119,86	12,41	2,76	135,17	16,15
	Après Doxergan	61,5	0,94	9,27	0,317	122,71	8,44	4,29	143,33	41,45
3. Bud. T. 22 ans F. . . .	Avant Doxergan	160,6	4,47	9,00	0,306	119,70	12,60	2,85	140,23	11,88
	Après Doxergan	111,6	1,71	9,14	0,314	121,99	12,03	4,78	140,19	20,32
4. Bri. P. 23 ans F. . . .	Avant Doxergan	299,1	4,60	8,06	0,276	106,68	15,89	2,21	131,69	6,06
	Après Doxergan	221,9	3,41	8,40	0,287	114,39	14,95	3,92	135,28	18,96
5. Swe. L. 31 ans F. . . .	Avant Doxergan	192,8	2,96	8,89	0,304	124,65	18,89	3,33	138,89	8,67
	Après Doxergan	169,4	2,60	9,23	0,316	119,79	17,42	3,75	144,16	9,10
6. Men. J. 29 ans F. . . .	Avant Doxergan	135,5	2,08	9,11	0,312	121,84	13,71	3,46	137,90	14,61
	Après Doxergan	153,8	2,36	9,07	0,310	120,79	11,71	3,66	139,09	12,79

TABLEAU 6.3
Composition du mucus nasal récolté chez les sujets du groupe I

Sujets	Prélèvements	Poids total récolté		Poids par cm ²		Pression osmotique		Microéquivalents/g				Déficit osmot.	Protéines mg.g ⁻¹
		mg		mg		‰ NaCl	Osmole	Na	K	Ca	Cl	Osmole	
1. Con. J. 34 ans F. . .	S.P. (I)	418,1		64,3		7,35	0,251	95,78	17,75	2,68	108,99	0,027	5,39
2. Rig. L. 21 ans F. . .	S.P.	383,9		59,0		8,20	0,280	104,36	20,37	6,20	128,10	0,024	5,12
3. Koc. Ml. 36 ans F. . .	S.P.	284,5		43,8		7,48	0,256	101,58	17,60	4,46	118,82	0,019	5,77
4. Dem. J.P. 27 ans F. . .	S.P.	407,7		62,7		8,17	0,280	109,12	15,10	2,90	120,36	0,034	7,22
5. Hex. P. 25 ans F. . .	S.P.	343,8		52,9		8,30	0,282	116,89	15,81	6,81	132,32	0,014	4,39
	Pan (I)	117,9		18,1		9,08	0,311	124,20	10,19	6,18	139,78	0,034	13,43
	Dox. (I)	299,4		46,0		8,29	0,284	117,18	14,04	5,71	129,17	0,021	7,63
6. Ams. P. 21 ans F. . .	S.P.	521,3		80,2		7,67	0,262	93,83	16,55	4,83	121,32	0,028	5,66
	Atr. (I)	139,1		21,4		8,89	0,304	124,60	9,16	5,20	139,25	0,029	16,17
	Dox.	460,2		70,8		7,59	0,260	101,11	13,91	4,25	119,60	0,023	7,41
7. Pir. A. 40 ans F. . .	S.P.	253,0		38,9		8,60	0,294	114,58	17,77	3,33	129,75	0,030	6,44
	Atr.	72,9		11,2		9,41	0,322	130,43	8,92	4,19	143,75	0,037	24,62
8. Pir. J. 26 ans F. . .	S.P.	390,2		60,0		8,23	0,282	117,46	16,28	3,65	130,64	0,016	7,31
	Dox.	395,1		60,7		8,10	0,276	105,25	17,61	3,29	129,81	0,022	5,60
	Atr.	165,0		25,3		8,98	0,308	121,09	11,28	5,40	134,72	0,038	14,26
9. Med. C. 23 ans F. . .	S.P.	397,3		61,1		7,69	0,264	113,57	18,56	4,83	121,80	0,013	6,21
	Dox.	299,7		46,1		8,00	0,274	111,21	15,14	4,90	124,16	0,021	7,76
10. Cho. J. 26 ans F. . .	S.P.	559,6		86,1		7,76	0,266	104,92	16,14	3,30	114,25	0,029	6,70
	Pan.	200,1		30,7		9,01	0,318	119,14	11,24	4,55	131,77	0,043	11,20
	Atr.	125,5		19,3		9,29	0,308	126,30	8,71	5,11	140,90	0,040	18,50
Valeurs moyennes (prélèvements réalisés sans prémédication)													
						7,94	0,272	107,15	17,19	4,29	122,63	0,023	6,02

(1) S.P. = sans prémédication ; Pan. = après Pantocaïne ; Dox. = après Doxergan ; Atr. = après Atropine.

osmotique et des concentrations en éléments inorganiques et en protéines de la sécrétion.

Le poids du mucus recueilli est très supérieur à la valeur mesurée chez les sujets sains ; il atteint dans certains cas plus de 80 mg de sécrétion par centimètre carré de muqueuse.

La pression osmotique et les concentrations en Na, Ca et Cl subissent, par rapport aux valeurs normales, une diminution d'autant plus importante que l'hypersécrétion est plus abondante. La valeur moyenne de ces différents paramètres est de 0,279 osmole pour la pression osmotique, de $107,15 \mu\text{eq.g}^{-1}$ pour le Na, de $4,29 \mu\text{eq.g}^{-1}$ pour le Ca et de $122,63 \mu\text{eq.g}^{-1}$ pour le Cl.

Par contre, la concentration en K ne varie pas de façon significative. La valeur moyenne est de $17,19 \mu\text{eq.g}^{-1}$.

Le déficit osmotique présente une valeur moyenne de 24 milliosmoles, soit un chiffre inférieur à celui trouvé chez les sujets normaux.

La concentration en protéines qui, ainsi que nous l'avons montré dans les chapitres IV et V représente un témoin fidèle de la sécrétion des glycoprotéines, est égale aux valeurs déterminées pour les sujets sains chez qui le poids de sécrétion prélevée en dix minutes dépasse 30 mg.cm^{-2} .

Après administration d'atropine, le contact du papier collecteur avec le septum nasal détermine encore une sensation de picotement local et des envies d'éternuer, mais l'hypersécrétion, l'érythème et la turgescence de la muqueuse sont complètement inhibés. Le mucus recueilli dans ces conditions présente une composition analogue à celle de la sécrétion récoltée chez des sujets sains qui ont reçu une injection préalable du parasympathicolytique.

Après administration de doxergan, les patients ne signalent aucune atténuation des sensations subjectives déclenchées par le prélèvement. La turgescence de la muqueuse ainsi que l'hypersécrétion sont un peu moins importantes que celles observées lors du prélèvement témoin. La teneur du mucus en ses différents constituants se rapproche des valeurs normales, à l'exception de la concentration en K dont l'évolution vers des valeurs relativement basses semble résulter d'un effet propre de l'antihistaminique.

L'application locale de pantocaïne inhibe les manifestations de la crise provoquée. La muqueuse et le mucus présentent uniquement les modifications dues à l'action propre de l'anesthésique local.

C. Caractères de la crise de coryza provoquée chez les sujets du groupe II

Parmi les 18 patients de ce groupe, 15 présentent une crise de coryza spasmodique lors du contact du papier collecteur avec la muqueuse nasale. Les signes cliniques de la crise, ainsi que les modifications de la composition chimique du produit de l'hypersécrétion, sont entièrement superposables à ceux observés chez les sujets du groupe I.

Le tableau 6.4 permet de constater une augmentation très importante du débit sécrétoire (48,7 à 106,4 mg par cm² de muqueuse), ainsi qu'une diminution de la pression osmotique et des concentrations en Na, Ca et Cl dont les valeurs moyennes respectives sont de 0,270 osmole ; de 104,72 ; 3,50 et 120,21 $\mu\text{eq.g}^{-1}$.

La concentration moyenne en K ne varie pas de façon significative. La valeur moyenne est de 18,22 $\mu\text{eq.g}^{-1}$.

Le déficit osmotique présente une valeur moyenne de 23 milliosmoles, valeur qui est donc inférieure à celle calculée chez les sujets normaux.

La concentration en protéines est tantôt égale, tantôt supérieure aux valeurs déterminées pour les sujets normaux chez qui le poids de mucus récolté en dix minutes dépasse 30 mg.cm⁻².

L'administration préalable d'atropine, de doxergan, de pantocaïne exerce, sur la crise nasale, les mêmes effets que ceux observés chez les sujets du groupe I.

D. Caractères de la crise de coryza, d'origine allergique, provoquée chez les sujets du groupe III

1. La pulvérisation nasale de la solution témoin, pas plus que le contact du papier collecteur, ne déclenche aucun signe subjectif ou objectif d'irritation de la muqueuse. Par contre, la pulvérisation locale de la solution antigénique spécifique provoque, après quelques secondes, l'apparition des *symptômes* typiques de la crise de coryza spasmodique. Seules, l'intensité et l'extension des manifestations cliniques diffèrent d'un sujet à l'autre.

Nous donnons à titre d'exemple, le protocole de l'expérience réalisée chez l'un des sujets atteints de sensibilisation pollinique et soumis au contact de l'antigène.

« D... Joseph, 40 ans (25 janvier 1965).

Souffre de rhinite vasomotrice et d'asthme périodiques depuis l'âge de 16 ans. Les manifestations nasales débutent à la mi-mai ; elles présentent

TABLEAU 6.4

Composition du mucus nasal récolté chez les sujets du groupe II

Sujets	Prélèvements	Poids total récolté	Poids récolté par cm ²	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Déficit osmot.	Protéines
		mg	mg	o/oo NaCl	osmole	microéquivalents/gramme				osmole	mg. gr ⁻¹
1. Kon G. 35 a.♀	S.P. (1)	691,6	106,4	7,79	0,267	101,13	16,77	1,89	123,76	0,024	
2. Gai J. 34 a.♀	S.P.	181,3	27,9	8,90	0,304	124,69	16,11	6,49	136,59	0,021	
3. Kam C. 27 a.♀	S.P.	100,5	15,4	9,50	0,325	131,62	19,26	5,93	145,90	0,023	
4. Gem J. 21 a.♀	S.P.	237,3	36,5	8,73	0,299	117,75	17,84	6,15	129,67	0,028	
5. Faw J.C. 18 a.♀	S.P.	565,3	87,0	8,01	0,274	96,83	14,67	2,40	12P,90	0,035	
6. Dew P. 25 a.♀	S.P.	139,2	21,4	9,62	0,329	134,58	15,81	4,30	142,38	0,035	
7. Lan P. 21 a.♀	S.P.	402,2	61,9	7,37	0,252	103,31	18,96	2,62	110,45	0,017	
8. Jam C. 29 a.♀	S.P.	551,8	84,9	8,08	0,276	115,50	16,71	5,70	124,74	0,014	
9. Jor M. 15 a.♀	S.P.	459,7	70,7	7,44	0,255	95,53	14,90	5,35	101,44	0,038	
10. Meg L. 33 a.♀	S.P.	419,1	64,9	8,07	0,276	103,40	21,78	1,98	128,48	0,020	5,40
	Pan(1)	210,4	32,3	8,86	0,303	117,20	15,60	3,16	130,94	0,038	10,25
11. Min L. 34 a.♀	S.P.	317,1	48,7	7,98	0,273	111,39	21,26	3,12	129,75	0,008	4,11
	Dox(1)	301,2	46,3	8,19	0,280	110,84	12,07	3,04	127,24	0,028	8,35
12. Huy J. 16 a.♀	S.P.	483,8	74,4	8,38	0,286	109,82	22,01	3,44	117,99	0,035	12,41
	Atr(1)	102,3	15,7	8,92	0,304	127,69	7,79	4,66	139,58	0,034	50,08
13. Con ML 49 a.♀	S.P.	504,0	77,5	8,06	0,275	104,15	18,06	2,56	125,14	0,016	5,18
	Pan	254,1	39,0	8,91	0,304	118,20	11,70	3,77	139,27	0,032	10,29
14. Cuy V. 47 a.♀	S.P.	611,7	94,7	7,41	0,254	85,19	19,16	4,26	109,20	0,036	14,05
	Atr.	49,5	7,6	9,49	0,325	129,90	15,31	5,37	144,36	0,033	35,91
15. Der C. 27 a.♀	S.P.	622,5	95,7	7,42	0,254	100,91	23,53	3,12	120,40	0,028	4,46
	Atr.	72,3	11,1	8,70	0,298	126,22	9,89	4,91	141,60	0,018	46,50
16. Ber JM 14 a.♀	S.P.	369,7	56,8	8,26	0,283	111,58	13,95	3,05	120,98	0,035	7,46
	Dox.	203,2	31,2	8,67	0,297	110,52	11,72	3,91	124,29	0,049	16,09
17. Box M. 15 a.♀	S.P.	464,4	71,4	7,60	0,260	108,07	14,90	3,28	119,90	0,016	7,19
	Dox	370,1	56,9	7,95	0,272	118,38	12,18	3,27	121,64	0,016	7,42
	Pan	150,9	23,2	9,13	0,312	127,14	10,90	4,16	135,19	0,037	16,75
18. Tre L. 34 a.♀	S.P.	316,9	48,7	8,16	0,280	109,30	17,18	3,61	120,64	0,031	5,41
	Dox	300,4	46,2	8,24	0,282	112,47	15,88	4,18	123,46	0,029	9,64
	Atr.	69,0	10,6	9,16	0,316	131,01	9,20	4,73	135,74	0,038	47,33
Valeurs moyennes (prélèvements réalisés sans prémédication)				7,90	0,270	104,72	18,22	3,50	120,21	0,025	5,85

(1) Abréviations : S.P. = sans prémédication
Dox = après doxergan
Atr = après atropine
Pan = après pantocaïne

leur acmé en juin et se terminent vers la mi-juillet. Des épisodes quotidiens de bronchospasme se produisent pendant la majeure partie du mois de juin.

L'examen ORL clinique est négatif.

Tests allergiques cutanés (technique du « prick-test ») :

	Papule	Erythème	Prurit
Pollens d'arbustes	7 mm	15 mm	+
Pollens de graminées	21 mm	55 mm	+++
Pollens d'arbres	8 mm	25 mm	+
Pollens de fleurs printanières . .	4 mm	15 mm	O
Pollens de fleurs estivales (première moitié de l'été).	3,5 mm	10 mm	O
Pollens de fleurs estivales (deuxième moitié de l'été).	4 mm	10 mm	O
Pollens de fleurs automnales . . .	3 mm	8 mm	O
Contrôle	0 mm	5 mm	O

Protocole expérimental :

Temps 0 minute : rhinoscopie : muqueuse normale ; cycle vasomoteur physiologique caractérisé par une turgescence marquée du cornet inférieur droit. Prélèvement I (durée : dix minutes).

Temps 15 minutes : pulvérisation sur la muqueuse des deux fosses nasales d'une solution saline témoin ayant la même composition inorganique que la sécrétion nasale normale mais ne contenant pas de pollen.

Temps 20 minutes : rhinoscopie inchangée. Prélèvement II (durée dix minutes).

Temps 35 minutes : pulvérisation nasale d'une solution de pollens de graminées à 0,5 ‰.

Cinq à dix secondes après la fin de la pulvérisation, le patient ressent un prurit d'emblée très intense, localisé plus particulièrement à la partie haute du nez et s'accompagnant, presque immédiatement, de nombreux éternuements en salves.

Ceux-ci durent environ quarante secondes au cours desquelles s'installe une rhinorrhée séromuqueuse associée à du larmolement. Le prurit est bientôt remplacé par un picotement qui va durer quelques minutes.

Rhinoscopie réalisée aussitôt après les éternuements : érythème vif de la muqueuse qui est couverte de sécrétion séromuqueuse.

Temps 38 minutes : le patient signale la persistance du picotement nasal ainsi que du larmolement, l'apparition d'un picotement pharyngé exacerbé par la déglutition de la salive. La rhinorrhée augmente fortement ; la ventilation nasale est difficile.

Rhinoscopie : à l'érythème et à l'hypersécrétion s'ajoute une turgescence de la muqueuse nasale, particulièrement marquée au niveau des cornets inférieurs. Du côté gauche, le cornet arrive au contact du septum.

Temps 40 minutes : prélèvement III (durée : trois minutes).

Temps 45 minutes : le picotement nasal, le larmolement sont fortement atténués. La rhinorrhée est toujours très abondante ; l'obstruction nasale est totale. Le picotement pharyngé est très intense ; la déglutition de la salive est douloureuse.

Rhinoscopie : œdème blanc très prononcé de toute la muqueuse nasale ; les cornets inférieurs sont au contact du plancher et du septum ; cependant le cornet inférieur gauche est plus volumineux que le droit.

La muqueuse pharyngée est érythémateuse ; la luette et le bord du voile sont œdématisés.

Prélèvement IV (durée : trois minutes).

Temps 60 minutes : diminution de la dysphagie. Rhinorrhée un peu moins abondante. Obstruction nasale toujours totale. Rhinoscopie inchangée.

Prélèvement V (durée : trois minutes).

Temps 80 minutes : la ventilation de la fosse nasale droite est partiellement rétablie. Rhinoscopie : l'œdème de la muqueuse est moins prononcé ; l'hypersécrétion diminue.

Temps 115 minutes : disparition de la dysphagie. Rétablissement presque complet de la ventilation nasale. Rhinorrhée peu abondante. Rhinoscopie : disparition de l'œdème nasal ; muqueuse modérément érythémateuse ; cycle vasomoteur superposable à celui décrit avant la crise. Persistance d'un œdème peu prononcé du voile. Prélèvement VI (durée : trois minutes).

2. Les tableaux 6.5 et 6.6* indiquent le poids ainsi que *la composition chimique de la sécrétion* récoltée avant le contact antigénique, puis à différents moments de la crise allergique.

La sécrétion prélevée au contact de la muqueuse saine présente des caractères identiques à ceux mis en évidence chez les sujets normaux. Elle ne subit aucune modification significative lorsque le prélèvement a lieu cinq minutes après la pulvérisation d'une solution témoin ne contenant pas de pollen.

Après le contact antigénique, le mucus présente des changements importants :

a) Le flux de la sécrétion augmente fortement dès le début de la réaction anaphylactique ; il atteint une valeur maximale dans les trente premières minutes (fig. 6.1).

Les différents prélèvements réalisés après le contact du pollen permettent de recueillir, pour des temps de prélèvement comparables, des poids de sécrétion environ 10 fois supérieurs à la valeur initiale. Ces valeurs ne peuvent cependant donner qu'une appréciation très approximative de l'hypersécrétion pour les raisons suivantes :

Le temps de trois minutes fixé arbitrairement pour le prélèvement de la sécrétion au cours de la crise allergique n'est pas nécessairement le temps optimum. En effet, en cas d'hypersécrétion abondante, le poids de sécrétion imbibant le papier collecteur peut être recueilli en beaucoup moins de temps.

Par contre, à la période d'acmé de la réaction allergique, les cornets gonflés par la vasodilatation et l'œdème arrivent au contact du septum

* Les tableaux 6.5 et 6.6 se trouvent à la fin du mémoire.

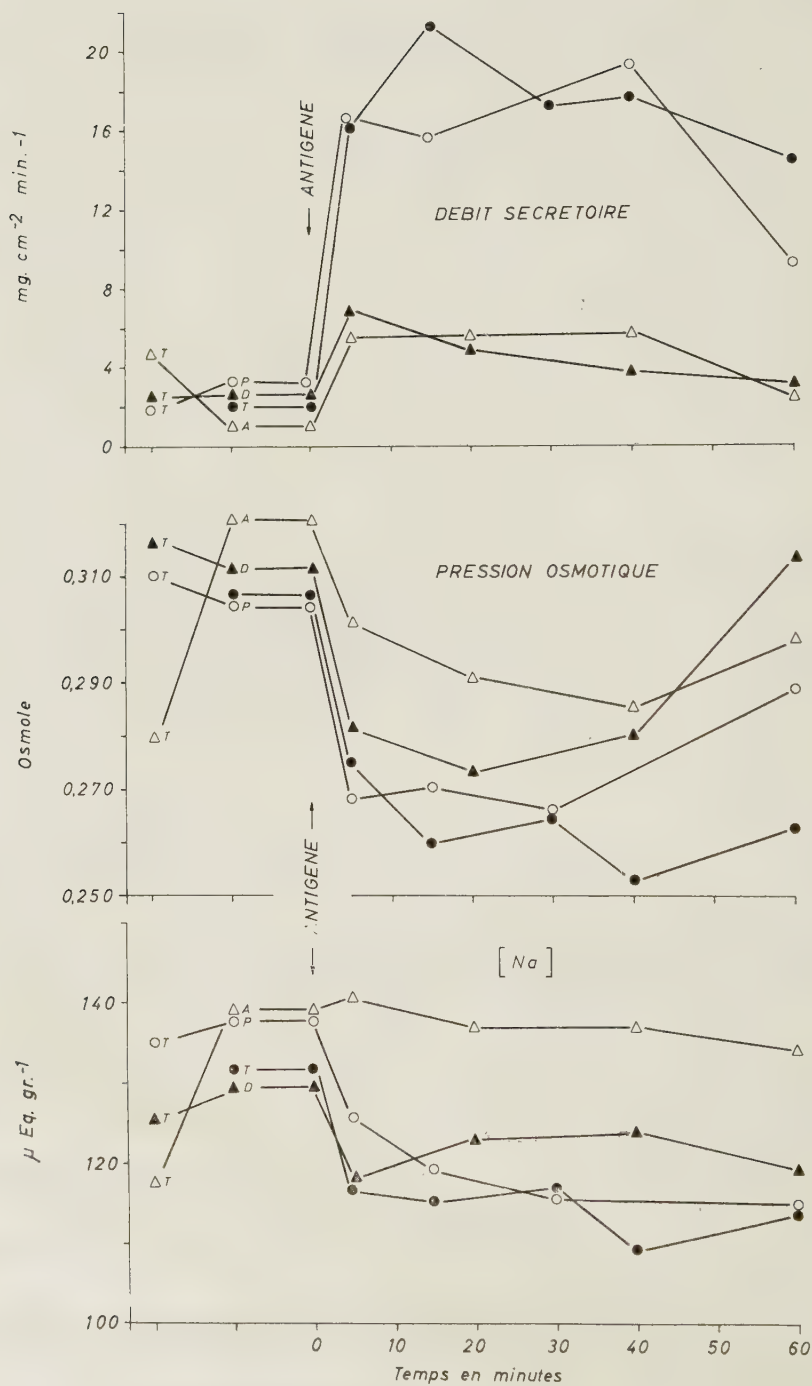


FIG. 6.1.

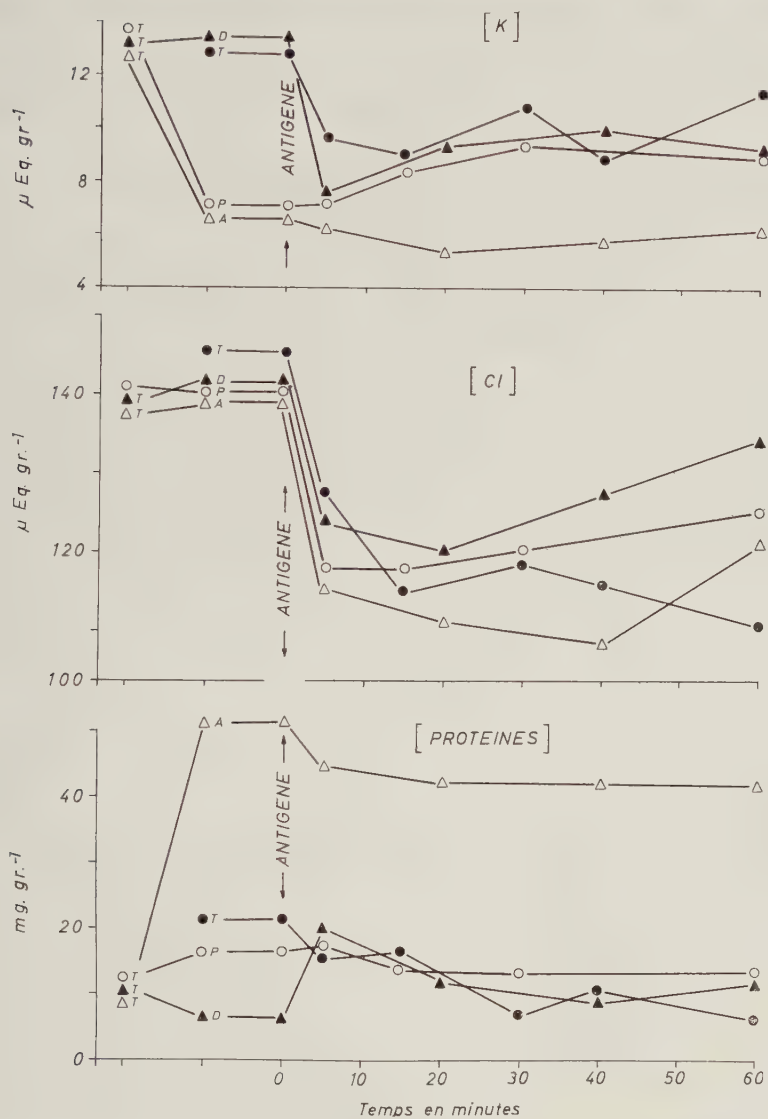


FIG. 6.2.

FIG. 6.1 et 6.2. — Evolution du débit sécrétoire, de la pression osmotique et des concentrations en Na, en K, en Cl et en protéines du mucus au cours de la crise de coryza d'origine allergique (patient N° 7, tableau 6.5).

● : crise allergique sans prémédication; ▲ : crise allergique après injection intramusculaire de 50 mg de doxergan; △ : crise allergique après injection sous-cutanée de 0,5 mg d'atropine; ○ : crise allergique après pulvérisation locale de pantocaïne.

T : prélèvement témoin sans prémédication; D : prélèvement témoin après doxergan; A : prélèvement témoin après atropine; P : prélèvement témoin après pantocaïne.

nasal et le papier collecteur recueille en fait, la sécrétion d'une surface double de la muqueuse.

De plus, la sécrétion venant de la partie supérieure du nez s'écoule vers le plancher et rencontre au passage le papier placé au contact de la partie moyenne du septum.

Une forte hypersécrétion se maintient plus de soixante minutes après le début de la réaction.

b) La pression osmotique diminue dès les premières minutes qui suivent le contact antigénique pour atteindre la valeur la plus basse soit 250 à 275 milliosmoles ou 7 à 8 ‰ NaCl vers la trentième minute (fig. 6.1).

c) Les éléments inorganiques (Na, K, Ca, Cl) subissent une évolution parallèle à celle de la pression osmotique (fig. 6.1 et 6.2).

La concentration en Na passe de 119-132 $\mu\text{eq.g}^{-1}$ à 108-118 $\mu\text{eq.g}^{-1}$; la diminution moyenne est de 17 $\mu\text{eq.g}^{-1}$ soit 13,5 %.

La concentration en K passe de 13-21,6 $\mu\text{eq.g}^{-1}$ à 8,6-12,6 $\mu\text{eq.g}^{-1}$; la diminution moyenne est de 5 $\mu\text{eq.g}^{-1}$ soit 35 %.

La concentration en Ca passe de 2,8-6,6 $\mu\text{eq.g}^{-1}$ à 1,8-4 $\mu\text{eq.g}^{-1}$; la diminution moyenne est de 2,2 $\mu\text{eq.g}^{-1}$ soit 43 %.

La concentration en Cl passe de 133-148 $\mu\text{eq.g}^{-1}$ à 101-116 $\mu\text{eq.g}^{-1}$; la diminution moyenne est de 27 $\mu\text{eq.g}^{-1}$ soit 20 %.

d) La concentration en protéines subit une évolution différente suivant son importance avant que se produise le contact antigénique. Comme nous l'avons montré au chapitre IV, ce niveau dépend du débit sécrétoire : plus le poids de sécrétion recueillie au contact de la muqueuse saine est important, plus la concentration en protéines est faible et inversement.

Lorsque la concentration initiale en protéines est inférieure à 12 mg.g^{-1} , elle présente une brusque augmentation dès le début de la réaction anaphylactique et atteint une valeur 2 à 5 fois supérieure à celle du départ. Cette concentration élevée en protéines ne se maintient que pendant dix à vingt minutes. Elle diminue dans la majorité des cas et rejoint vers la soixantième minute, le niveau mesuré chez les sujets normaux (c'est-à-dire 4 à 8 mg.g^{-1}).

Lorsque la concentration initiale en protéines est supérieure à 12 mg.g^{-1} , elle subit au contraire une brusque diminution au cours des minutes qui suivent le contact antigénique. Cette diminution se poursuit au cours de la crise pour atteindre, également vers la soixantième minute, le niveau normal (fig. 6.2).

e) Comme chez les sujets normaux, la concentration en mucine suit une évolution strictement parallèle à la concentration en protéines. La

teneur initiale en mucine est-elle inférieure à 0,8 unité DO par 100 mg de sécrétion, elle augmente au cours des premières minutes de la réaction allergique ; est-elle, au contraire, supérieure à ce niveau, elle diminue et tend à rejoindre un niveau normal, une heure environ après le contact de l'antigène.

Il est remarquable que les valeurs respectives des concentrations initiales en protéines et en mucine (12 mg.g^{-1} et 0,8 unité DO/100 mg) qui constituent les niveaux critiques à partir desquels l'évolution ultérieure de ces concentrations, au cours de la réaction allergique, se fait dans le sens d'une augmentation ou au contraire d'une diminution, correspondent exactement à celles qui sont mesurées chez le sujet normal pour un même débit sécrétoire ($22 \text{ mg/cm}^2/10 \text{ min}$) (fig. 4.13, 4.16 et 5.2).

3. *Les trois agents pharmacodynamiques administrés préalablement au déclenchement de la crise modifient le déroulement des signes cliniques, de même que la composition chimique du mucus d'origine allergique.* Ces modifications sont cependant différentes de celles observées chez les patients des deux premiers groupes.

a) Le doxergan détermine les mêmes effets propres que ceux décrits chez les sujets normaux : légère somnolence et sécheresse pharyngée, modifications inconstantes et relativement peu importantes de l'activité sécrétoire de la muqueuse nasale : ces modifications dont les plus évidentes sont la diminution du débit sécrétoire et de la teneur du mucus en K ne s'observent que chez 2 des 5 sujets traités.

Le contact antigénique produit alors une réaction locale beaucoup moins intense qu'en l'absence de doxergan : le prurit et le picotement sont très fortement atténués ; les éternuements sont complètement inhibés ; l'hypersécrétion est réduite dans une proportion qui varie de 50 à 75 % (fig. 6.1). Par contre, les modifications vasomotrices de la muqueuse ne sont guère influencées. La vasodilatation puis l'œdème déterminent une obstruction nasale totale ; chez certains patients seulement, cette obstruction est de moins longue durée qu'en l'absence d'antihistaminique. Les modifications de la composition chimique du mucus sont qualitativement identiques à celles observées au cours de la crise témoin. Elles sont toutefois beaucoup moins importantes, exception faite de la diminution de concentration en K lorsque celle-ci est influencée par le doxergan ; leur atténuation est d'autant plus marquée que l'hypersécrétion est plus réduite (fig. 6.1 et 6.2 ; tabl. 6.5).

b) Après une administration d'*atropine*, le mucus nasal prélevé avant le contact antigénique, subit de façon constante les modifications décri-

tes au chapitre précédent chez les sujets normaux : diminution du débit sécrétoire et de la concentration en K, augmentation des concentrations en Ca, protéines et mucine.

Au cours de la crise nasale d'origine anaphylactique, le parasymphatholytique s'avère incapable de modifier le prurit, le picotement, les éternuements de même que les altérations vasomotrices de la muqueuse; il diminue cependant l'hypersécrétion et cela dans une mesure un peu moindre que le doxergan.

La composition chimique du mucus présente quelques différences par rapport à celle déterminée au cours de la crise témoin (tabl. 6.5 ; fig. 6.1 et 6.2) :

- la diminution de la pression osmotique et de la concentration en Ca que provoque le contact antigénique est plus faible,
- chez 3 des 4 patients ayant participé à l'expérimentation, on n'observe plus d'abaissement de la concentration en Na. Cette dernière tend même à dépasser la valeur initiale,
- la concentration en K déjà fortement réduite sous l'action de l'atropine, subit une légère diminution supplémentaire après le contact de l'antigène. Elle est inférieure à celle mesurée au cours de la crise témoin,
- la concentration en Cl est légèrement plus basse,
- les concentrations en protéines et en mucine, déjà fortement accrues après l'administration d'atropine, gardent une valeur très élevée pendant toute la durée de la crise.

c) La *pantocaïne* pulvérisée localement avant le déclenchement de la crise anaphylactique entraîne des modifications vasomotrices et sécrétoires identiques à celles observées chez les sujets sains.

Le contact antigénique provoque ensuite une réaction locale dont les caractères sont très voisins de ceux observés lors de la réaction témoin : le prurit, le picotement, les éternuements, les troubles vasomoteurs ne sont pas modifiés par l'anesthésique local ; l'hypersécrétion est légèrement diminuée. Dans le mucus, on découvre seulement une légère accentuation de la diminution de concentration en K ainsi que de l'augmentation de la concentration en protéines ; il s'agit là des effets propres de la *pantocaïne* superposés à ceux du contact antigénique (fig. 6.1 et 6.2 ; tabl. 6.5).

E. Caractères de la crise nasale d'origine histaminique provoquée chez les sujets du groupe III

La pulvérisation nasale d'une solution d'histamine à 0,5 ou 1‰ chez des sujets atteints de sensibilisation pollinique entraîne l'apparition d'une crise typique de rhinite spasmodique. Cette dernière est cependant moins intense et moins prolongée qu'après pulvérisation de la solution de pollen.

Administrée à la concentration de 0,5‰, l'amine provoque l'apparition immédiate de prurit et de picotement ainsi que d'une salve d'éternuements. Ces derniers s'apaisent après trente secondes environ. Une rhinorrhée séromuqueuse s'installe et atteint un maximum après cinq à dix minutes. La muqueuse apparaît érythémateuse, turgescence et couverte de sécrétion ; à aucun moment, elle n'est le siège d'un œdème blanc. L'obstruction du nez n'est jamais totale. Après trente minutes environ, il ne persiste qu'une congestion modérée de la muqueuse ; l'hypersécrétion diminue fortement.

Administrée à la concentration de 1‰, l'amine entraîne des troubles vasomoteurs et sécrétoires plus accentués : la turgescence de la muqueuse est beaucoup plus importante ; l'obstruction nasale tend à devenir totale ; on observe l'apparition d'un œdème modéré. L'hypersécrétion est également plus abondante.

Le tableau 6.7* indique le poids ainsi que la composition chimique du mucus recueilli avant et après le contact de la solution histaminique. Ce contact détermine :

- une diminution de la pression osmotique et des concentrations en Na, Ca et Cl,
- une variation insignifiante de la concentration en K lors d'une pulvérisation d'histamine à 0,5‰ ; une diminution de cette concentration lors d'une pulvérisation de l'amine à 1‰,
- une augmentation ou une diminution de la concentration en protéines suivant que la valeur initiale est inférieure ou supérieure à 12 ou 15 mg.g⁻¹,
- une évolution de la concentration en mucine parallèle à celle de la concentration en protéines.

Injecté avant le contact histaminique, le *doxergan* inhibe presque complètement les signes de la réaction nasale déclenchée par la pul-

* Ce tableau se trouve à la fin du mémoire.

vérisation de l'amine. Celle-ci détermine seulement un érythème et une hypersécrétion très peu importants. Exception faite des effets propres de l'antihistaminique, la composition chimique du mucus est à peine modifiée.

L'*atropine* joue un rôle préventif moins étendu. Elle ne modifie ni le prurit, ni le picotement, ni les éternuements, ni les altérations vasomotrices dues au contact histaminique. Toutefois, l'hypersécrétion est fortement réduite, et cela dans une proportion un peu moindre que sous l'action du doxergan.

La composition chimique du mucus présente, par rapport à celle étudiée au cours de la crise témoin, les différences suivantes :

- la diminution de la pression osmotique est beaucoup plus faible,
- la diminution des concentrations en Na et en Ca est absente ou très légère,
- la concentration en K déjà fortement réduite sous l'action de l'*atropine* subit une légère diminution supplémentaire,
- la concentration en Cl est nettement plus basse,
- les concentrations en protéines et en mucine, déjà fortement accrues, après administration du parasymphaticolytique, gardent une valeur très élevée pendant toute la durée de la réaction histaminique.

L'application locale de *pantocaïne* ne prévient aucun des signes cliniques de la crise histaminique. La composition du mucus reflète les effets combinés de l'histamine et de l'anesthésique local.

DISCUSSION

A. 1. Appliqués à la surface des muqueuses, certains *anesthésiques locaux* diffusent rapidement à travers l'épithélium superficiel et pénètrent plus ou moins profondément dans le chorion. Ils atteignent donc directement les terminaisons nerveuses sensibles qui, au niveau de la muqueuse nasale, sont proches de la surface : une irritation douloureuse est provoquée par un léger contact avec l'épithélium ou par l'inhalation de simples vapeurs d'ammoniac ou de salicylate de méthyle.

En pénétrant plus profondément dans la muqueuse, ils agissent également sur les terminaisons des fibres nerveuses autonomes destinées aux vaisseaux et aux glandes. Outre l'inhibition de la sensibilité superficielle, ils pourront déclencher des effets vasomoteurs et modifier l'activité sécrétoire.

Les anesthésiques locaux ont une structure proche de celle de l'acétylcholine. Cette ressemblance chimique fait prévoir une affinité compétitive des deux types de molécules pour un récepteur commun. Ce mode d'action est en accord avec l'hypothèse de Nachmanson selon laquelle la dépolarisation de la membrane, qui caractérise le potentiel d'action, serait due à l'intervention de l'acétylcholine : celle-ci inactivée dans un complexe à l'état de repos, serait libérée au cours de la stimulation des fibres nerveuses ; elle se fixerait alors sur un récepteur protéinique et entraînerait, par un mécanisme encore inconnu, les modifications de perméabilité de la membrane, génératrices du potentiel d'action. Les anesthésiques locaux se fixeraient sur le récepteur protéinique et, par compétition, empêcheraient l'ester naturel d'agir ; comme ils ne sont pas éliminés par destruction enzymatique, l'inhibition ainsi provoquée persisterait. L'existence d'un phénomène de compétition réversible est d'ailleurs prouvée par le rétablissement de la conduction des potentiels d'action grâce à l'augmentation de l'intensité du stimulus appliqué qui permet d'accumuler suffisamment d'acétylcholine et de déplacer les anesthésiques des récepteurs*.

La *pantocaïne* mise au contact de la muqueuse nasale saine détermine une suppression rapide de la sensation douloureuse déclenchée par le frottement de l'épithélium. Comme les autres anesthésiques locaux, exception faite de la cocaïne, elle est vasodilatatrice : elle détermine un érythème et une turgescence de la muqueuse. Enfin, elle provoque des modifications de l'activité sécrétoire locale : diminution du débit de la sécrétion et modifications de la composition du mucus identiques à celles décrites dans le chapitre précédent lors de l'étude des actions de l'atropine. La variation la plus significative est, ici aussi, la diminution de la concentration en potassium.

Ces modifications peuvent résulter non seulement d'un blocage des influx au niveau des terminaisons nerveuses parasympathiques, mais aussi d'une inhibition directe des récepteurs cholinergiques des cellules glandulaires. On a, en effet, démontré que la procaine, substance voisine de la pantocaïne, diminuait les effets muscariniques de l'acétylcholine, notamment sur les muscles cardiaque, bronchique et intestinal, ainsi que les effets d'autres parasympathicomimétiques comme la contracture bronchique due à la pilocarpine et à la prostigmine*.

L'étude des effets de la pantocaïne sur la sécrétion de la muqueuse nasale apporte une nouvelle preuve que le transport de l'eau dépend

* Voir : « Les anesthésiques locaux », par J. DALLEMAGNE et J. SCHLAG, R. HAZARD, dans : *Pharmacodynamie biochimique*, Masson et Cie, 1961.

de la perméabilité de l'épithélium au K et que cette perméabilité est sous le contrôle du système nerveux autonome.

2. Les *antihistaminiques* de synthèse se caractérisent du point de vue pharmacodynamique par la propriété commune de s'opposer totalement ou partiellement à la plupart des effets de l'histamine. Comme pour les anesthésiques locaux, leur action semble résulter d'un antagonisme compétitif pour des récepteurs communs. Toutefois, cet antagonisme n'est pas parfaitement spécifique ; on connaît notamment les actions parasympatholytique, antisérotonine et anesthésique locale dont sont doués, en grande majorité, les antihistaminiques de synthèse. Aussi, lorsqu'on étudie le rôle de l'histamine dans la pathogénie d'une réaction pathologique grâce à la détermination des effets antagonistes des antihistaminiques sur le déroulement de la réaction, s'avère-t-il indispensable de tenir compte, de manière critique, de toutes les propriétés de ces substances. Désirant utiliser un antihistaminique très spécifique, et en particulier dépourvu de propriété anticholinergique, nous avons choisi le doxergan, l'étude pharmacodynamique générale faite chez l'animal ayant démontré l'absence d'activité de ce produit sur le système parasympathique.

Nos expériences réalisées chez l'homme indiquent cependant, qu'injecté par voie intramusculaire à la dose de 50 mg, le doxergan détermine, dans certains cas, une diminution du débit de la sécrétion salivaire ainsi que de la sécrétion nasale. Ici encore, les modifications de la composition chimique du mucus, bien que beaucoup moins accentuées, sont qualitativement identiques à celles produites par l'administration parentérale de 0,5 mg d'atropine. Le doxergan présente donc aussi, à la dose utilisée et chez certains sujets, des propriétés anticholinergiques.

D'autre part, dans nos conditions expérimentales et pour autant que l'on puisse se baser sur les sensations subjectives décrites par les sujets traités, il ne semble pas que le produit détermine une diminution de la sensibilité tactile de la muqueuse nasale.

B. Les patients du groupe I présentent une *hypersensibilité nasale non spécifique* qui est à l'origine de réactions vasomotrice et sécrétoire de la muqueuse. Ces manifestations, produites par des irritations locales minimales qui sont sans effet sur le sujet normal, sont considérées comme étant d'origine réflexe. Les arguments suivants sont généralement avancés :

- une irritation même très localisée de la muqueuse déclenche des manifestations explosives immédiatement généralisées à l'ensemble des fosses nasales et débordant souvent leur territoire,

- les changements de température, habituellement trop peu importants pour qu'un processus d'histamino-libération puisse être invoqué, ont des effets identiques sur la muqueuse pituitaire qu'ils agissent au niveau du nez ou de divers segments cutanés,
- des sections nerveuses intéressant l'innervation de la muqueuse ont guéri certains patients souffrant de coryza spasmodique.

Mais si la nature réflexe des manifestations nasales est unanimement admise, il n'en va pas de même en ce qui concerne la voie efférente du réflexe et la nature de l'organe effecteur. Nous avons exposé en début de chapitre les différentes opinions émises à ce sujet : certains auteurs admettent que la crise de coryza est déterminée par une stimulation réflexe du sympathique et que la rhinorrhée est due à un transsudat d'origine plasmatique ; d'autres sont d'avis que la crise est le résultat d'une stimulation du parasymphatique.

L'étude de la composition chimique de la sécrétion montre que le mucus récolté au cours d'une telle crise présente, par rapport au mucus prélevé chez des sujets normaux, des modifications constantes qui consistent en une diminution de la pression osmotique et des concentrations en Na, Cl, Ca ainsi que du déficit osmotique, tandis que la concentration en K ne subit aucun changement appréciable. Ces modifications ne permettent donc pas d'assimiler le produit de l'hyper-sécrétion à un ultrafiltrat puisque, suivant cette hypothèse, on devrait mesurer une augmentation de la concentration en Na et une diminution de la concentration en K. Les modifications observées apparaissent, au contraire, semblables à celles constatées lors de la stimulation cholinergique de l'appareil glandulaire nasal.

L'étude comparative du rôle antagoniste joué par l'atropine, le doxergan et la pantocaïne vis-à-vis des différents symptômes de la crise permet d'exclure l'intervention d'un processus histaminique, tandis qu'elle confirme d'une part l'origine réflexe par irritation des fibres superficielles de la sensibilité tactile et d'autre part la nature cholinergique des manifestations vasomotrices et sécrétoires de la crise. En effet, le prurit, le picotement, les éternuements déclenchés par le prélèvement du mucus ne sont pas influencés par le doxergan, alors que ce dernier inhibe complètement les mêmes symptômes provoqués par l'application locale d'histamine. La faible activité parasymphatholytique de l'antihistaminique explique sans doute pourquoi la vasodilatation et l'hyper-sécrétion sont un peu moins importantes lorsque la crise est déclenchée après son administration.

Vasodilatation et hyper-sécrétion sont complètement inhibées par l'atropine. Quant à l'anesthésie de la muqueuse, elle supprime tous les signes de la crise (tabl. 6.8 et 6.9).

Ces observations ne concernent de toute évidence que les manifestations de la réaction locale provoquée par l'irritation tactile de la muqueuse chez des patients atteints d'éréthisme nasal. Si elles permettent d'éliminer l'angiospasme d'origine orthosympathique comme cause de l'hypersécrétion chez les sujets considérés, elles ne réfutent pas de façon absolue l'hypothèse d'un tel mécanisme dans tous les cas de coryza spasmodique d'origine neurovégétative. A notre avis, cependant, la démonstration formelle de cette hypothèse n'a jamais été réalisée. L'analyse chimique du mucus nous paraît le seul moyen susceptible d'être utilisé efficacement pour résoudre ce problème. Mais des difficultés surgissent lorsqu'il s'agit de dépister les patients atteints d'un éventuel angiospasme nasal, de les examiner au moment précis d'une crise, de prélever le produit de l'hypersécrétion sans irriter la muqueuse, d'utiliser éventuellement un stimulus adéquat pour déclencher cette hypersécrétion.

C. Comme les sujets du groupe I, la plupart des patients atteints d'allergie chronique des voies respiratoires supérieures présentent une hypersensibilité non spécifique de la muqueuse nasale. Le simple contact du papier collecteur provoque, en dehors de toute agression antigénique, une crise caractéristique de coryza spasmodique. Le produit de l'hypersécrétion récolté dans ces conditions présente, à tous points de vue, les caractères chimiques du mucus prélevé après stimulation cholinergique de la muqueuse. Les trois agents pharmacodynamiques utilisés ont des effets préventifs comparables à ceux observés chez les sujets du groupe précédent. Le même mécanisme pathogénique préside donc au déclenchement des crises (tabl. 6.8 et 6.9).

L'hypersensibilité nasale observée chez ces patients et, par conséquent, la réactivité cholinergique de leur muqueuse, sont d'autant plus importantes que les contacts antigéniques ont été plus durables et plus fréquents. Les manifestations de cette hypersensibilité seront déclenchées aussi par la réaction allergique elle-même.

Il s'avère donc impossible d'étudier la composition chimique du produit de l'hypersécrétion d'origine proprement anaphylactique en utilisant le mucus prélevé chez des sujets souffrant d'allergie chronique. Chez ces patients, la sécrétion répondra à deux mécanismes au moins : les mécanismes spécifiques allergiques et les réactions cholinergiques secondaires.

D. La majorité des sujets atteints de sensibilisation pollinique ne présente pas d'hypersensibilité tactile de la muqueuse nasale en dehors de la période de pollinisation. Il est donc possible de rechercher, chez ces patients, les modifications chimiques de la sécrétion d'origine aller-

Résumé des effets déterminés par le doxergan, l'atropine et la pantocaïne sur la sensibilité, l'activité sécrétoire et la vasomotricité de la muqueuse nasale normale ainsi que sur les symptômes de la crise de *coriza spasmodique*

Catégories de sujets	Signes observés	E F E T S		
		Du Doxergan	De l'Atropine	De la Pantocaïne
A. Sujets normaux	Sensibilité tactile Sécrétion Erythème Turgescence	Inchangée Diminuée + Nul Nulle	Inchangée Diminuée + + + Nul Nulle	Supprimée Diminuée + Positif + Positive +
B. Sujets du groupe I. Crise nasale d'origine réflexe	Prurit, picotement Eternuements Hypersécrétion Erythème Turgescence	Inchangés Inchangés Diminuée + Diminué + Diminuée +	Inchangés Inchangés Supprimée Supprimé Supprimée	Supprimés Supprimés Supprimée Effet propre Effet propre
C. Sujets du groupe II. Crise nasale d'origine réflexe	Prurit, picotement Eternuements Hypersécrétion Erythème Turgescence	Inchangés Inchangés Diminuée + Diminué + Diminuée +	Inchangés Inchangés Supprimée Supprimé Supprimée	Supprimés Supprimés Supprimée Effet propre Effet propre
D. Sujets du groupe III. Crise nasale d'origine allergique	Prurit, picotement Eternuements Hypersécrétion Erythème Turgescence Œdème	Diminués + + + + Supprimés Diminuée + + + Diminué + Diminuée + Diminué +	Inchangés Inchangés Diminuée + + Inchangé Inchangée Inchangé	Inchangés Inchangés Diminuée + Inchangé Inchangée Inchangé
E. Sujets du groupe III. Crise nasale d'origine histaminique	Prurit, picotement Eternuements Hypersécrétion Erythème Turgescence Œdème	Supprimés Supprimés Diminuée + + + + Diminué + + + + Diminuée + + + + Supprimé	Inchangés Inchangés Diminuée + + + Inchangé Inchangée Inchangé	Inchangé Inchangés Diminuée + Inchangé Inchangée Inchangé

TABLEAU 6.9

Résumé des effets déterminés par le doxergan, l'atropine et la pantocaïne sur la composition chimique du mucus prélevé chez des sujets normaux et chez des patients atteints d'une crise de coryza spasmodique

Catégories de sujets	Modifications du mucus	E F F E T S		
		Du Doxergan	De l'Atropine	De la Pantocaïne
A. Sujets normaux	Pression osmotique Concentration en Na Concentration en K Concentration en Ca Concentration en Cl Concentration en protéines et mucine	Inchangée Inchangée Diminuée ou inchangée Augmentée Inchangée Augmentée	Inchangée Inchangée Diminuée Augmentée Inchangée Augmentée	Inchangée Inchangée Diminuée Diminuée Inchangée Augmentée
B. Sujets du groupe I. Crise nasale d'origine réflexe	Diminution de la pression osmotique Diminution de [Na] Augmentation de [K] Diminution de [Ca] Diminution de [Cl] Diminution de [mucine] et [protéines]	Inchangée Inchangée Effet propre Inchangée Inchangée Inchangée	Supprimée Supprimée Effet propre Effet propre Supprimée Supprimée	Supprimée Supprimée Effet propre Supprimée Supprimée Supprimée
C. Sujets du groupe II. Crise nasale d'origine réflexe	Diminution de la pression osmotique Diminution de [Na] Augmentation de [K] Diminution de [Ca] Diminution de [Cl] Diminution de [mucine] et [protéines]	Inchangée Inchangée Effet propre Inchangée Inchangée Inchangée	Supprimée Supprimée Effet propre Effet propre Supprimée Supprimée	Supprimée Supprimée Effet propre Effet propre Supprimée Supprimée

TABLEAU 6.9 (suite)

Catégories de sujets	Modifications du mucus	E F F E T S		
		Du Doxergan	De l'Atropine	De la Pantocaïne
D. Sujets du groupe III. Crise nasale d'origine allergique .	Diminution de la pression osmotique Diminution de [Na] Augmentation de [K]	Moindre Moindre Moindre ou augmentée (effet propre)	Moindre Moindre ou supprimée Augmentée (effet propre) Moindre Légèrement augmentée	Inchangée Inchangée Inchangée ou augmentée (effet propre) Inchangée Inchangée
	Diminution de [Ca] Diminution de [Cl] Augmentation du flux de protéines et mucine	Moindre	Inchangée	Inchangée
E. Sujets du groupe III. Crise nasale d'origine histaminique .	Diminution de la pression osmotique Diminution de [Na] Augmentation de [K]	Moindre Moindre Moindre ou augmentée (effet propre)	Moindre Moindre Augmentée (effet propre) Moindre Augmentée	Inchangée Inchangée Légèrement augmentée (effet propre) Moindre Inchangée
	Diminution de [Ca] Diminution de [Cl] Augmentation du flux de protéines et mucine	Moindre	Inchangée	Inchangée

gique en provoquant expérimentalement une crise de rhume des foins en dehors de la période de floraison des graminées.

Le contact antigénique déclenche, après quelques secondes, un prurit puis un picotement local, tous deux transitoires, accompagnés d'éternuements. Aussitôt après, la muqueuse prend une coloration rouge vif et se couvre de sécrétion abondante d'aspect séromuqueux. Au fur et à mesure que l'hypersécrétion progresse, la muqueuse devient plus turgescence tandis que prurit et picotement disparaissent. Enfin, après quelques minutes seulement, alors que la rhinorrhée atteint un maximum d'intensité, la muqueuse prend une teinte pâle ; le chorion est alors envahi par un œdème diffus*.

Ces différents *symptômes* apparaissent avec la même chronologie lorsqu'on réalise une pulvérisation locale d'histamine. Qu'ils soient dus au contact antigénique ou à l'apport d'histamine exogène, ces symptômes présentent donc une latence et, en fait, un seuil d'apparition de plus en plus élevé, se succédant dans l'ordre suivant : a) prurit, picotement, éternuements ; b) érythème et hypersécrétion directs ou réflexes ; c) turgescence ; d) œdème.

Analysons la nature et la pathogénie de chacun d'entre eux.

Le *prurit* consécutif au contact antigénique est la première sensation perçue ; il est toujours très intense et contemporain des éternuements. Après trente à soixante secondes d'évolution, il se transforme progressivement en *picotement*, sensation douloureuse, qui marque la fin des éternuements et se prolonge pendant quelques minutes. Ces deux sensations sont l'expression d'une excitation croissante des mêmes terminaisons nerveuses sensibles de la muqueuse. L'agent irritant paraît bien être l'histamine libérée au cours de la réaction immunologique : l'amine détermine, en effet, l'apparition de sensations rigoureusement identiques ; d'autre part, le doxergan dont les propriétés d'anesthésique local sont négligeables dans nos conditions expérimentales, inhibe presque complètement le prurit et le picotement. L'irritation des nerfs sensibles de la muqueuse s'étend d'emblée à la partie profonde du chorion puisque les signes subjectifs de cette irritation ne sont pas diminués par une anesthésie de surface (tabl. 6.8).

Les *éternuements* traduisent évidemment les premières manifestations réflexes consécutives à l'apport histaminique d'origine endogène

* Aucune de ces réactions n'apparaît lorsque la pulvérisation de la solution de pollen est réalisée chez des sujets indemnes de sensibilisation spécifique. C'est ainsi que nous avons pu vérifier qu'une patiente sensibilisée à différents types de pollens, à l'exception des pollens de graminées, ne présentait aucune modification de la muqueuse lors du contact local de la solution pollinique utilisée au cours de nos expériences.

ou exogène. Leur évolution est strictement calquée sur celle des sensations subjectives.

L'érythème très vif qui témoigne d'une intense vasodilatation se développe parallèlement à l'*hypersécrétion*. Celle-ci est fortement réduite par le doxergan et, dans une proportion un peu moindre, par l'atropine. Le doxergan ayant une activité parasympatholytique beaucoup plus faible que l'atropine, et cette dernière n'ayant aux doses utilisées, aucun effet antihistaminique propre, il apparaît que l'hypersécrétion d'origine allergique procède à la fois d'un processus d'histamino-libération et d'un processus de stimulation cholinergique des glandes nasales. Ces observations s'interprètent le mieux en admettant qu'une partie de cette hypersécrétion est d'origine réflexe et que l'histamine libérée par la réaction anticorps-antigène est à l'origine du réflexe.

L'érythème est différemment affecté par l'antihistaminique et le parasympatholytique : qu'il soit provoqué par l'apport d'histamine exogène ou par le contact antigénique, l'atropine ne le modifie pas, tandis que le doxergan l'inhibe presque complètement dans la première éventualité et le diminue très peu dans la seconde. Ainsi, deux conclusions s'imposent : d'une part, la majeure partie de l'érythème déclenché par la pulvérisation locale d'histamine n'est pas d'origine cholinergique, mais semble bien appartenir à une action directe de l'amine sur les vaisseaux ; d'autre part, les conditions locales qui président au développement de l'érythème d'origine allergique sont différentes de celles mises en œuvre lors d'un apport local d'histamine exogène. Et l'on peut, dès lors, supposer ou bien que l'amine libérée en grande quantité à la suite du contact antigénique n'est que partiellement déplacée de ses récepteurs par le doxergan, ou bien qu'une autre substance vasodilatatrice est libérée en même temps que l'histamine. On sait, par exemple, que l'activité sécrétoire de certaines glandes (salivaires, sudoripares) s'accompagne d'une libération de bradykinine.

La *turgescence* de la muqueuse qui vient s'ajouter à l'érythème est due non seulement à la vasodilatation du lit artériolocapillaire superficiel mais surtout au remplissage du tissu érectile pseudocaverneux situé dans la profondeur du chorion.

L'*œdème* est le stade le plus avancé de la lésion vasculaire d'origine allergique. Il traduit l'augmentation de perméabilité des vaisseaux. Les agents pharmacodynamiques dont nous avons recherché l'effet antagoniste, le modifie de la même façon que l'érythème et la turgescence. La pathogénie des différentes altérations vasomotrices de la muqueuse est donc identique.

Jusqu'à présent, nous avons envisagé l'hypersécrétion en tant qu'augmentation globale du débit de la sécrétion. *Examinons maintenant la composition particulière du mucus d'origine allergique.*

Ce mucus présente, du point de vue chimique, deux caractéristiques essentielles :

a) Une diminution de la concentration de tous les éléments inorganiques qui atteint son niveau le plus bas vers la trentième minute de la réaction et persiste jusqu'à la soixantième voire la quatre-vingt-dixième minute.

b) Une variation (augmentation ou diminution) rapide et transitoire de la concentration en protéines et en mucine au cours des premières minutes de la réaction.

Ces deux types de modifications intéressant des matériaux différents évoluent suivant une chronologie propre. Elles ne peuvent s'expliquer en invoquant un mécanisme unique.

Envisageons plus en détail l'évolution des différents constituants de la sécrétion d'origine anaphylactique.

1. Nos résultats démontrent que les concentrations en Na, K, Ca et Cl dans le mucus nasal d'origine allergique sont plus basses que dans la sécrétion recueillie avant le déclenchement de la crise. Il ne peut s'agir d'une simple ultrafiltration du liquide interstitiel à travers l'épithélium nasal. Dans une telle hypothèse, les concentrations de la sécrétion en ions inorganiques devraient se rapprocher, au cours de la réaction allergique, de celles du plasma sanguin et l'on devrait observer une diminution des concentrations en K et en Cl avec une augmentation de la concentration en Na. Or, dans le mucus récolté au cours de la crise allergique, la concentration en Na diminue tout autant que celles en K et en Cl. Le mécanisme de la production de cette sécrétion est donc plus complexe qu'une simple ultrafiltration.

Il est possible de calculer la composition que devrait avoir la sécrétion recueillie au cours de la réaction anaphylactique si elle était essentiellement formée d'un ultrafiltrat plasmatique et de comparer les valeurs obtenues à celles observées effectivement.

Le tableau 6.10 donne les résultats d'un tel calcul. Dans ce tableau, nous avons admis un accroissement du débit sécrétoire égal à 10. Nous supposons donc que 0,9 millilitre d'ultrafiltrat plasmatique s'ajoute à 0,1 millilitre de sécrétion normale. Les différences calculées et observées sont exprimées en pour-cent des valeurs déterminées pour la sécrétion normale.

Sauf en ce qui concerne le Cl, il y a entre les valeurs calculées et les valeurs mesurées suffisamment de différences pour exclure l'hypothèse d'une ultrafiltration. Ces résultats ne permettent pas davantage d'identifier le mucus d'origine allergique avec celui récolté chez des sujets normaux, après administration de substances cholinergiques, ni avec celui recueilli chez les sujets des groupes I et II qui présentent une hypersensibilité tactile de la muqueuse nasale. En effet, si on observe, chez ces sujets, une diminution des concentrations en Na, Ca, Cl, la concentration en K reste, par contre, normale ou même augmente.

TABLEAU 6.10

Comparaison entre les variations de concentrations en éléments inorganiques observées au cours de la crise anaphylactique et les variations calculées en supposant que les neuf dixièmes de la sécrétion allergique sont constitués par un ultrafiltrat.

Eléments inorganiques	Valeurs calculées en %	Valeurs mesurées en %
Na	+ 10	— 13,5
Cl	— 25	— 20
K	— 61	— 35
Ca	— 23,5	— 45

Dans le mucus d'origine allergique, la diminution de la concentration en K résulte-t-elle d'un trouble particulier de perméabilité, spécifique de la réaction anaphylactique ? Il ne semble pas, car les modifications de la composition de ce mucus sont exactement superposables à celles observées dans le mucus récolté après pulvérisation intranasale d'histamine à 1 % et nous avons prouvé que l'hypersécrétion d'origine histaminique est en ordre principal, d'origine cholinergique. Il nous paraît donc que la diminution de la concentration en K observée au cours de la crise allergique est plutôt liée à l'intensité de la stimulation réflexe de l'épithélium glandulaire que provoque l'histamine libérée au sein des tissus au cours de la réaction anaphylactique ou mise à leur contact par pulvérisation locale.

Remarquons cependant que l'augmentation du débit sécrétoire provoquée par le contact antigénique est moins bien réduite par l'atropine ou le doxergan que celle due à l'administration locale d'histamine exogène. Il faut évidemment tenir compte de la différence d'intensité entre les deux types de réaction, la première étant toujours beaucoup plus importante que la seconde. Mais, si même on admet une accentuation de la stimulation réflexe des glandes liée à la libération mas-

sive de l'histamine tissulaire, on ne peut formellement exclure l'hypothèse d'une action directe de l'amine sur les caractères de perméabilité à l'eau et aux ions inorganiques de l'épithélium glandulaire, ni celle d'une sortie de liquide d'œdème à travers l'épithélium superficiel.

Néanmoins, ces deux derniers mécanismes ne peuvent intervenir que pour une part mineure dans l'augmentation du débit de la sécrétion d'origine allergique. Une augmentation modérée du flux d'eau pourrait notamment être associée à la stimulation de la sécrétion des glycoprotéines que nous allons examiner dans la suite de l'exposé. D'autre part, les valeurs relativement élevées de la concentration en Na et celles relativement basses de la concentration en Cl observées chez certains patients soumis au contact antigénique après administration d'atropine seraient compatibles avec l'existence d'un faible processus d'ultrafiltration (tabl. 6.9).

2. En ce qui concerne les variations des concentrations en protéines et en mucine, nous avons montré, qu'en dehors de toute manifestation allergique, il existe une relation inverse entre les concentrations en mucine et en protéines d'une part, le débit sécrétoire d'autre part ; c'est-à-dire qu'à un débit important correspondent des concentrations en mucine et en protéines faibles et réciproquement.

Au cours de la réaction allergique, l'évolution des concentrations de ces molécules organiques est différente suivant les concentrations mesurées avant l'application de l'allergène. Si ces concentrations sont basses, c'est-à-dire au-dessous de 0,8 unité DO/100 mg pour la mucine et 12 mg.g⁻¹ pour les protéines, donc correspondant à un volume élevé de sécrétion, la crise anaphylactique s'accompagne d'une augmentation de la concentration en mucine et en protéines. Par contre, si les concentrations de ces molécules organiques dans l'échantillon contrôle sont supérieures aux valeurs signalées ci-dessus, donc correspondant à un faible volume de sécrétion, la crise se caractérise par une diminution des concentrations en mucine et en protéines du mucus sécrété.

Dans la majorité des cas, les concentrations en mucine et en protéines rejoignent les valeurs initiales, trente à soixante minutes environ après l'application de l'allergène. Cette constatation est en contradiction avec les observations concernant les éléments inorganiques et la pression osmotique.

L'influence du volume de l'échantillon contrôle de la sécrétion sur l'évolution des concentrations en mucine et en protéines revêt une grande importance. Elle indique que, contrairement à ce qui est observé pour le mucus normal, il n'y a pas de relation directe entre

le volume du mucus sécrété au cours de la crise allergique (volume donnant en fait une mesure de la perméabilité à l'eau) et la sécrétion des protéines et de la mucine. D'autre part, quelle que soit l'évolution des concentrations en mucine et en protéines au cours de la crise, le calcul des flux nets indique qu'il y a une augmentation de la sécrétion de ces molécules (tabl. 6.11).

L'évolution différente des concentrations en mucine et en protéines en fonction de la valeur initiale du débit sécrétoire s'explique donc aisément : la réaction allergique ayant pour effet de modifier la per-

TABLEAU 6.11

Evolution de la sécrétion des protéines au cours de la crise nasale d'origine allergique

Prélèvements	Flux de protéines exprimés en $\mu\text{gr.cm}^{-2} \text{ min}^{-1}$								
	Patients								
	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	N° 6	N° 7	N° 8	N° 9
<u>A. Crise allergique provoquée sans prémédication</u>									
I. 5'après pulv.sol.sal.témoin	18,44	16,84	15,56	20,24	24,59	29,89	48,84	28,07	16,20
II. 5'après pulv.sol.antigénique	217,08	174,18		307,66	796,68	688,01	286,15	176,53	1047,85
III. 10 ou 15'après pulv.sol.antig	236,18			223,34	566,16	283,44	386,02	185,53	280,07
IV. 20,25 ou 30''	"	"	"	111,74	183,85	193,79	111,22	308,10	239,26
V. 40 ou 45'	"	"	"		135,06	166,55		123,93	194,81
VI. 60 à 70'	"	"	"			93,31	69,73	104,27	75,68
VII. 80 à 105'	"	"	"	58,56	67,10	87,15			
						155,12			
<u>B. Crise allergique provoquée après injection I.M. de 50 mg. de doxergan</u>									
I. 5'après pulv. d'une solution saline témoin				23,95		24,12			31,01
II. 5'après pulv.d'une sol.sal.témoin et 45'après doxergan				28,47	26,66	17,48	29,18		26,58
III. 5'après pulv.d'une sol. antigénique et 60' "				167,84	95,09	105,70	94,57		260,43
IV. 20 ou 25' après pulv."				136,86	37,99	73,24	75,62		197,50
V. 40'					95,82	40,70			
VI. 60 ou 65'					44,37	29,13	27,64	38,90	190,97
<u>C. Crise allergique provoquée après injection S.C. de 0,5 mg.d'atropine</u>									
I. 5'après pulv. d'une sol.saline témoin				21,16		51,11	30,73		20,46
II. 5'après pulv. sol. sal. témoin et 45' après atropine				36,36		42,33	39,69		30,93
III. 5'après pulv.d'une sol.antigénique et 60'après atropine				359,53		253,36	379,43		832,42
IV. 15 ou 20' après pulv.sol. "				308,14		222,65	282,39		316,73
V. 40'						292,62	227,34	122,13	87,75
VI. 60'					111,72		107,62	88,00	83,66

méabilité à l'eau dans le sens d'une augmentation, il apparaît que lorsque cette perméabilité est déjà élevée avant l'application de l'allergène, l'augmentation maximum obtenue au cours de la réaction allergique sera moins éloignée de la valeur contrôle que dans le cas contraire. Puisque le contact antigénique détermine un accroissement temporaire de la sécrétion de mucine et de protéines, l'évolution de la concentration de ces molécules dans le mucus d'origine allergique sera donc différente selon la variation de volume observée. Pour un volume contrôle élevé, le volume mesuré après le contact antigénique augmentera moins que pour un volume contrôle faible. Pour un même accroissement de la sécrétion de mucine et de protéines en valeur absolue, la concentration de ces molécules dans le mucus recueilli au cours de la réaction allergique sera soit augmentée, soit diminuée selon que la variation du débit sera petite ou élevée.

Remarquons encore que dans le mucus d'origine allergique comme dans le mucus normal, la fraction protéinique dosée par la méthode au réactif du biuret et la fraction mucopolysaccharidique dosée par turbidimétrie évoluent tout à fait parallèlement. Toutes deux semblent bien, comme dans le mucus normal, caractériser la sécrétion des glycoprotéines.

Cette sécrétion n'est donc pas liée au volume total du mucus. Son évolution ne peut s'expliquer, ni par un mécanisme d'hypersécrétion d'origine cholinergique, ni par un mécanisme d'ultrafiltration. Dans la première hypothèse, la concentration des glycoprotéines devrait alors subir une augmentation parallèle au débit du mucus ; dans la seconde, une diminution proportionnelle à ce débit. Il est, dès lors, raisonnable de supposer que la sécrétion de ces macromolécules est directement perturbée par les métabolites libérés au cours de la réaction antigène-anticorps. C'est ce que nos expériences démontrent : l'augmentation du flux des glycoprotéines s'explique par une libération locale d'histamine. Cette dernière appliquée au contact de la muqueuse nasale entraîne les mêmes modifications des concentrations en protéines et en mucine que la réaction allergique. L'augmentation du flux des glycoprotéines provoquée par le contact antigénique ou par l'application locale d'histamine est fortement inhibée par le doxergan. Au contraire, dans le mucus récolté au cours de la crise anaphylactique déclenchée après administration d'atropine, on observe une élévation particulièrement importante des concentrations en protéines et en mucine. Le calcul des flux de ces molécules organiques permet de constater qu'ils sont voisins de ceux mesurés en l'absence d'atropine. La stimulation de la sécrétion des glycoprotéines au cours de la crise n'est donc pas d'origine cholinergique. Il s'agit d'une action directe de l'histamine sur les cellules mucipares.

CONCLUSIONS

L'étude clinique, pharmacodynamique et biochimique de la crise de coryza spasmodique permet d'en préciser la pathogénie.

1. Les crises provoquées par la simple irritation tactile de la muqueuse chez des patients exempts de sensibilisation allergique sont supprimées par l'application locale de pantocaïne. Les manifestations vasomotrices et sécrétoires sont totalement inhibées par l'atropine contrairement à ce qui se passe pour les sensations subjectives — prurit et picotement — qui ne sont influencées ni par le parasymphatholytique, ni par le doxergan. Le produit de l'hypersécrétion a la

même composition que celle du mucus prélevé après stimulation cholinergique de la muqueuse. Ces observations confirment la nature réflexe des crises ; elles permettent de rejeter la théorie de l'ultra-filtration comme explication de l'hypersécrétion et mettent en évidence le rôle joué par le parasympathique comme voie efférente du réflexe.

2. Les patients souffrant d'allergie respiratoire chronique développent également souvent, une hypersensibilité non spécifique de la muqueuse nasale. Cette hypersensibilité est responsable de crises paroxystiques qui sont aussi d'origine réflexe et de nature parasympathique apparaissant intriquées parmi les crises d'origine allergique.

3. Les crises nasales d'origine anaphylactique s'expliquent en partie tout au moins, par un processus d'histamino-libération. Tous les signes de la crise et en particulier les modifications de la composition chimique du mucus sont reproduits par l'administration locale d'histamine. Ils sont inhibés ou fortement diminués par le doxergan à l'exception des manifestations vasomotrices qui ne subissent qu'une faible atténuation. L'atropine diminue presque aussi intensément que le doxergan, le volume du mucus produit en excès mais ne modifie pas l'augmentation de la sécrétion des glycoprotéines, ni les autres signes de la crise. Ainsi, l'histamine libérée au cours de la réaction anticorps-antigène irrite des terminaisons nerveuses sensibles de la muqueuse et provoque le prurit et le picotement. Elle déclenche par voie réflexe les éternuements ainsi qu'une forte augmentation du débit de la sécrétion. Elle agit directement sur les cellules mucipares productrices de glycoprotéines et sur les vaisseaux. Elle ne paraît cependant que partiellement responsable des altérations vasomotrices de la muqueuse.

Conclusions de la deuxième partie

La composition chimique du mucus nasal éclaire maints aspects de l'activité sécrétoire de la muqueuse respiratoire. Le principal intérêt de notre étude résulte de la possibilité qu'offre la technique de prélèvement du mucus que nous avons mise au point, de réaliser une mesure convenable du débit sécrétoire et, par conséquent, d'obtenir une évaluation quantitative des flux nets des différents constituants de la sécrétion.

Voici, brièvement résumées, les conclusions que les résultats obtenus dans cette seconde partie du travail nous autorisent à formuler :

1. La composition inorganique du mucus nasal ne s'apparente pas à celle d'un ultrafiltrat ; elle présente des caractères propres qui dépendent des propriétés de perméabilité spécifique de l'épithélium respiratoire.
2. L'irritation tactile de la muqueuse que déclenche parfois le prélèvement de la sécrétion détermine d'importantes modifications de la composition du mucus qui sont superposables à celles dues à l'administration de substances parasymphaticomimétiques.
3. Les différents caractères de perméabilité de l'épithélium glandulaire de la muqueuse sont sous la dépendance directe ou indirecte des récepteurs cholinergiques localisés, semble-t-il, au niveau des cellules séreuses.
4. Le système nerveux orthosympathique ne joue aucun rôle dans le contrôle de la sécrétion nasale ; il n'agit que sur la vasomotricité de la muqueuse.
5. Lorsque le courant aérien entre en contact avec la muqueuse nasale, il ne détermine qu'une augmentation très modérée de la pression osmotique et des concentrations en éléments inorganiques du mucus. Ceci implique une intervention de l'épithélium superficiel dans l'osmorégulation de la sécrétion, intervention qui s'interprète le mieux par une résorption d'ions.

6. La sécrétion des glycoprotéines qui peut être mise en évidence aussi bien par le dosage de la fraction mucopolysaccharidique que par celui de la fraction protéinique, subit une évolution particulière en fonction du débit global du mucus : au fur et à mesure de l'accroissement du débit, la sécrétion des glycoprotéines diminue, puis augmente à partir d'une valeur du débit triple de la valeur normale.

7. Le mucus nasal contient des γ -globulines. Il est probable qu'elles y exercent une activité antimicrobienne et antivirale.

8. L'hypersensibilité observée chez les patients atteints d'éréthisme nasal est d'origine réflexe. Elle se traduit par une augmentation de l'activité cholinergique de la muqueuse sans que nous puissions décider si c'est la réactivité de la muqueuse qui est accrue ou le nombre des influx afférents qui est augmenté.

9. Une telle exacerbation se développe aussi, progressivement, chez les sujets atteints d'allergie nasale chronique.

10. L'hypersécrétion de la crise anaphylactique s'explique par une libération locale d'histamine qui détermine à la fois une stimulation directe de la sécrétion de mucine et une stimulation d'origine réflexe des récepteurs cholinergiques de la muqueuse. Un processus d'ultra-filtration transépithéliale n'intervient que pour une part minime dans l'accroissement du débit.

Considérations générales

Au terme de notre mémoire, il nous paraît utile de regrouper nos résultats d'une manière synthétique. Bien qu'obtenus à l'aide de deux méthodes expérimentales très différentes, ces résultats se complètent mutuellement :

A. Ils précisent au niveau d'un tissu hautement spécialisé des propriétés fondamentales qui concernent la physicochimie des membranes cellulaires.

B. Ils permettent d'élucider la nature de certains mécanismes qui interviennent dans la formation et l'ionorégulation du produit de la sécrétion nasale.

C. Ils contribuent à l'interprétation de différentes perturbations fonctionnelles de l'activité sécrétoire de la muqueuse, telles les hyper-sécrétions paroxystiques, observées quotidiennement en pratique otorhino-laryngologique.

A. L'étude des caractères de perméabilité de l'épithélium respiratoire met en évidence le rôle capital joué par les membranes cellulaires dans les processus de sécrétion et d'absorption de l'épithélium. Ces membranes ne correspondent certainement pas aux structures homogènes et inertes qu'avaient imaginées les anciens théoriciens de la perméabilité tissulaire. Elles sont, en effet, le siège de mécanismes de transport actif que nous avons décrits ; elles sont sélectivement perméables au Na^+ , au K^+ ou au Cl^- ; elles sont le siège de potentiels bioélectriques dus à la distribution inégale de ces ions dans les milieux qu'elles séparent.

Ces propriétés sont communes à tous les tissus ; mais, ainsi que l'a démontré l'étude comparative des épithéliums de type épidermoïde et de type cilié, la spécificité de chacun de ceux-ci résulte de l'organisation spatiale et de la valeur relative des différents caractères de perméabilité répartis à la périphérie des cellules. Ces deux aspects de la perméabilité des membranes sont le fait même de la différenciation cellulaire.

De plus, les membranes sont sensibles aux variations de la composition chimique tant du milieu environnant que du milieu intracellulaire. Ainsi, nous avons montré les modifications du coefficient de perméabilité au Cl^- des membranes formant la face muqueuse de l'épithélium respiratoire lors des changements de concentration en Na^+ et en K^+ du liquide baignant cette face. Nous avons également constaté des variations du transport actif du Na^+ en fonction de la concentration intracellulaire du cation.

Le rôle du métabolisme dans le maintien de la structure des membranes est mis en lumière par l'action des inhibiteurs. Le 2-4-dinitrophénol, par exemple, abolit la différence de potentiel mesurée de part et d'autre de l'épithélium respiratoire. L'inhibition du métabolisme a pour conséquence non seulement la suppression des phénomènes de transport actif mais encore l'altération des caractères de perméabilité passive. Les membranes font donc partie intégrante de l'organisation cellulaire et comme telles dépendent à la fois du milieu et du métabolisme pour le maintien de leur structure.

B. La mucine et l'eau apparaissent comme les deux constituants fonctionnels de la sécrétion des voies respiratoires.

La première forme à la surface de la muqueuse un vaste réseau de filaments glycoprotéiniques enchevêtrés, dont les interstices constituent un important réservoir d'eau ; une grande partie de celle-ci est évaporée à l'inspiration, puis partiellement récupérée à l'expiration. Pour conserver son contenu dont la stabilité paraît d'ailleurs remarquable, ce réservoir qui, au contact du courant aérien perd davantage d'eau qu'il n'en reçoit, doit nécessairement être réapprovisionné de façon permanente par la muqueuse. Dès lors, plusieurs questions se posent et d'abord :

D'où vient cette eau et comment ?

Les biochimistes ignorent encore la nature des structures de la membrane cellulaire par où s'effectue le passage de l'eau. Ils n'ont pu mettre en évidence, jusqu'à présent, aucun mécanisme de transport actif de l'eau. Ils admettent généralement que celle-ci se déplace passivement grâce à l'intervention d'un gradient de concentration. L'importance du flux d'eau serait proportionnelle à la grandeur des deux paramètres qui semblent régir sa production à savoir, d'une part, le gradient de concentration et d'autre part, le coefficient de perméabilité à l'eau de la membrane.

Les molécules de glycoprotéines sécrétées par les cellules mucipares ne peuvent jouer qu'un rôle très accessoire dans le déplacement de

l'eau puisque leur participation à l'établissement de la pression osmotique du mucus est toujours très faible et que, dans les conditions de base de l'activité sécrétoire de la muqueuse, leur sécrétion est inversement proportionnelle au flux net d'eau.

Par contre, l'examen de la composition chimique du mucus indique que les concentrations en Cl^- ($140 \mu\text{eq g}^{-1}$) et en K^+ ($18 \mu\text{eq g}^{-1}$) y sont beaucoup plus importantes que dans le liquide interstitiel et que, par conséquent, ces deux ions déterminent de part et d'autre de l'épithélium un gradient de concentration relativement élevé. Compte tenu des différences de concentration et de potentiel électrique mesurées entre les faces séreuse et muqueuse des cellules épithéliales, le déplacement de ces deux ions ne peut s'effectuer que grâce à l'intervention d'un mécanisme de transport actif. En effet, le Cl^- se déplace en sens opposé à celui qu'expliqueraient le gradient de concentration et la différence de potentiel. Le déplacement du K^+ s'effectue seulement contre le gradient de concentration mais la différence de potentiel est incapable d'établir un tel gradient. En appliquant l'équation de Nernst ($E_K = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{(K)_e}{(K)_i}$), le gradient de potentiel électrique nécessaire pour expliquer le gradient de concentration du K^+ ($\frac{18}{5} = 3,6$) est évalué à 31,9 mV ($E_K = 58 \text{ mV} \cdot \log 3,6 = 31,9 \text{ mV}$). Or, la différence de potentiel électrique mesurée à travers l'épithélium nasal humain est toujours très inférieure à cette valeur.

C'est le transport actif de K^+ qui, dans le déterminisme du déplacement de l'eau, joue certainement le rôle le plus important. Il existe, en effet, une relation étroite entre les flux d'eau et de potassium ; ces derniers sont tous deux sous le contrôle des récepteurs cholinergiques de l'épithélium. Dans le mucus produit en excès à la suite d'une stimulation d'origine réflexe ou pharmacodynamique du parasympathique, ce cation est le seul constituant dont le flux s'élève davantage que le flux d'eau ; après administration d'atropine, les deux flux diminuent et la concentration du cation s'abaisse jusqu'à un niveau proche de celui du plasma. Un tonus cholinergique permanent est donc indispensable pour assurer un transport d'eau suffisant à la surface de la muqueuse. Ce tonus présente des variations cycliques qui, comme celles de la vasomotricité de la muqueuse, alternent d'une fosse nasale à l'autre.

Si l'on peut extrapoler à l'homme les résultats des travaux histo-chimiques réalisés par Gerebtzoff sur la muqueuse nasale du lapin et du porc, travaux montrant la localisation particulièrement abondante des cholinestérases autour des cellules séreuses, c'est au niveau de

celles-ci qu'il faut localiser le transport actif de K^+ et le flux d'eau qui accompagne le déplacement du cation.

Les cellules séreuses constituent-elles la seule source d'eau ? Les cellules ciliées de l'épithélium superficiel ne représentent-elles pas, comme certains le pensent, une voie d'hydratation de la mucine étalée à la surface de la muqueuse ?

Négus, Guillermin et Badré, et d'autres accordent à la vasomotricité locale un rôle très important dans le processus de la formation de la sécrétion. Ils admettent que l'hypertonie du mucus déclenchée par l'évaporation intense qui se produit dans le nez, détermine un réflexe vasodilatateur suivi d'une augmentation de la pression tissulaire et d'une ultrafiltration. En cas d'hypotonie du mucus, les mécanismes inverses interviendraient : augmentation du tonus constrictor adrénergique et diminution ou abolition du processus d'ultrafiltration.

Cette hypothèse est controuvée par nos expériences : chaque fois que nous avons déterminé par voie réflexe ou pharmacodynamique une vasodilatation locale, la composition chimique du mucus s'est éloignée de la composition d'un ultrafiltrat au lieu de s'en rapprocher. D'autre part, l'administration locale ou parentérale d'adrénaline ou de noradrénaline s'est révélée sans effet aussi bien sur le débit que sur la composition de la sécrétion.

Les mêmes auteurs invoquent conjointement à l'ultrafiltration un processus d'hydratation de la mucine par osmose. Nos moyens techniques ne nous ont pas permis de mesurer la perméabilité à l'eau des membranes des cellules ciliées et il nous est impossible d'accepter ou de réfuter ce mécanisme. Si ce dernier existe, il paraît cependant peu important. En effet, ainsi que nous l'avons montré au chapitre IV, le passage du courant aérien par voie nasale détermine une augmentation relativement modérée de la pression osmotique et des concentrations en éléments inorganiques du mucus, augmentation qui plaide contre un déplacement d'eau des cellules ciliées vers la couche de sécrétion.

Mais alors, comment s'explique l'osmorégulation du mucus lorsque celui-ci, sortant des canaux excréteurs glandulaires, se concentre par évaporation d'eau ?

L'étude des caractères de perméabilité de l'épithélium superficiel tant de types épidermoïde et de transition que de type cilié démontre l'existence de mécanismes de résorption des deux principaux ions, le Na^+ et le Cl^- .

a) Grâce à une perméabilité sélective des membranes cellulaires de la face muqueuse, le Na^+ diffuse passivement de la couche de

mucus vers le liquide intracellulaire ; il est ensuite transporté activement vers le conjonctif à travers les membranes de la face séreuse. L'activité de ce transport est réglée par la vitesse de diffusion du sodium, du mucus vers l'intérieur des cellules. Cette vitesse, pour un coefficient de perméabilité des membranes et un gradient de potentiel électrique donnés, dépend de la différence de concentration entre les deux milieux.

b) L'épithélium superficiel est très perméable au Cl^- . Ce dernier diffuse passivement de la face muqueuse vers la face séreuse en fonction de la différence de potentiel et du gradient de concentration existant de part et d'autre de l'épithélium.

c) En ce qui concerne le K^+ , l'étude *in vitro* des caractères de perméabilité de l'épithélium nasal cilié dont les deux faces sont baignées par une même solution saline ayant une concentration en K^+ de 4,8 meq/litre, indique un déplacement du cation vers la face externe de la muqueuse grâce à l'intervention d'un transport actif et du gradient de potentiel électrique. Mais, *in situ*, il faut prendre en considération le gradient de concentration qui existe entre les deux faces de l'épithélium et qui est à l'origine d'un flux net de K^+ de l'extérieur vers l'intérieur de la muqueuse. L'asymétrie des flux que ce gradient détermine peut être évaluée par application de l'équation des flux :

$$\log \frac{\text{Me} - i}{\text{Mi} - e} = \log \frac{\text{Ce}}{\text{Ci}} - \frac{\text{Ee} - \text{Ei}}{0,058} = \log \frac{18}{5} - \frac{0,003}{0,058} = 0,47 ;$$

d'où, $\frac{\text{Me} - i}{\text{Mi} - e} = 3,2$. Pour un gradient de concentration ($\frac{\text{Ce}}{\text{Ci}}$) égal à $\frac{18}{5}$ soit 3,6 et une différence de potentiel égale à 3 mV, le flux entrant ($\text{Me} - i$) est 3,2 fois plus grand que le flux sortant ($\text{Mi} - e$). Ainsi s'explique que la concentration du K^+ dans le mucus, comme celles en Na^+ et en Cl^- , n'est que faiblement augmentée au cours de la ventilation nasale.

En résumé : les acini glandulaires représentent la source essentielle de la sécrétion. Le transport actif du K^+ commandé par les récepteurs cholinergiques des cellules séreuses constitue le mécanisme moteur principal du déplacement de l'eau à la surface de la muqueuse. L'épithélium superficiel joue un rôle très important dans l'osmorégulation du mucus, lorsque le produit de la sécrétion des acini se concentre au contact du courant d'air inhalé ; l'épithélium intervient non par un processus d'hydratation du mucus mais par un processus de résorption ionique, active ou passive suivant l'ion considéré. Ce mécanisme ne détermine aucune élévation de la concentration en mucine parce que

le flux des glycoprotéines tend à diminuer lorsque le débit sécrétoire augmente.

Nous n'avons pas la prétention d'avoir décrit tous les mécanismes qui concourent à la formation du mucus. En particulier, nous n'avons pas envisagé les modalités de l'activité sécrétoire de la muqueuse respiratoire chez des sujets en état d'hyperventilation ou respirant un air sec. Quoiqu'il en soit, puisque les acini glandulaires constituent la source principale de la sécrétion, cette dernière doit être produite en quantité proportionnelle aux besoins de l'organisme pour assurer l'humidification de l'air inhalé. On sait, en effet, que la capacité de la muqueuse nasale d'humidifier l'air inspiré est remarquablement efficace ; elle peut s'adapter presque instantanément aux variations des conditions ventilatoires (Ingelstedt et Ivstam, 1951 ; Cole, 1953). Pour qu'il en soit ainsi, nous sommes amené à admettre l'existence, au niveau de la muqueuse, de récepteurs nerveux sensibles aux variations de la pression osmotique de la sécrétion et capables de déclencher par voie réflexe une stimulation cholinergique du transport actif de K^+ dont dépend le déplacement de l'eau. La mise en évidence d'une telle régulation nerveuse du débit sécrétoire fera l'objet d'une des prochaines étapes de nos recherches.

C. Notre travail apporte également une contribution à l'étude pathogénique du coryza spasmodique. Deux faits démontrés par nos expériences revêtent une importance particulière :

a) Le contact antigénique avec la muqueuse nasale est suivi d'une libération locale d'histamine qui explique les modifications sensitives et sécrétoires de la crise, mais ne paraît intervenir que partiellement dans l'apparition des troubles vasomoteurs. Il semble donc que de nouvelles recherches doivent être orientées vers la découverte d'un autre médiateur de la réaction allergique nasale.

b) La réactivité cholinergique de l'épithélium glandulaire joue non seulement un rôle capital dans le déterminisme de l'hypersécrétion déclenchée par voie réflexe chez les patients atteints d'érythisme nasal, mais intervient aussi pour une part importante dans le déclenchement de l'hypersécrétion d'origine anaphylactique. Cette réactivité ne fait d'ailleurs que croître au fur et à mesure que les contacts antigéniques se répètent. Au cours de ceux-ci également, c'est principalement par un mécanisme réflexe que l'histamine stimule le transport actif de K et le flux sortant d'eau.

Bien qu'ayant un effet préventif presque aussi marqué sur l'augmentation du débit de la sécrétion d'origine allergique, l'administration

d'un parasympathicolytique est beaucoup moins favorable que celle d'un antihistaminique, parce qu'elle ne modifie pas l'augmentation du flux des glycoprotéines due à l'action directe de l'histamine et entraîne ainsi une augmentation de la concentration en mucine et, par conséquent, de la viscosité du mucus.

D'autre part, l'absence d'indice d'un processus d'ultrafiltration lors des crises d'hypersécrétion provoquées par l'irritation tactile de la muqueuse ; la faible part éventuellement prise par ce processus dans la pathogénie de l'hypersécrétion d'origine anaphylactique malgré l'intensité de la vasodilatation et de l'œdème, constituent un nouvel argument plaidant contre la participation directe de la vasomotricité de la muqueuse dans la formation du mucus normal.

Résumé

Le *but* de ce mémoire est l'étude de la formation du mucus nasal au cours de l'activité sécrétoire normale de la muqueuse et de ses altérations lors des crises de coryza spasmodique.

Deux *méthodes* expérimentales sont utilisées. Les résultats obtenus à l'aide de chacune d'elles font l'objet d'une partie du travail.

La première partie concerne l'exploration des caractères de perméabilité de l'épithélium au niveau de fragments isolés de muqueuse nasale ou trachéale prélevés chez le porc, le lapin, le cobaye et l'homme. En raison des caractères histologiques propres de ces diverses préparations, l'expérimentation a pris pour objet principal l'étude de l'épithélium superficiel des différents types : épidermoïde, de transition et cilié. Nous avons étudié les potentiels bioélectriques ainsi que les flux d'ions marqués (Na^+ , K^+ et Cl^-), mesurés à travers l'épithélium et pu définir le sens et la nature du mouvement de ces ions au niveau des différentes préparations.

La seconde partie est consacrée à l'examen de la composition chimique du mucus nasal prélevé chez l'homme. Cette étude porte non seulement sur la sécrétion normale, mais aussi sur les modifications de la composition du mucus déterminées par :

- l'irritation de la muqueuse lors du prélèvement,
- l'évaporation d'eau liée à la ventilation nasale,
- l'administration parentérale ou locale des médiateurs et de quelques modificateurs du système nerveux autonome,
- le déclenchement des crises de coryza spasmodique d'origine réflexe, allergique et histaminique.

Le rôle préventif éventuel d'un antihistaminique (oxomémazine) d'un parasympatholytique (atropine), d'un anesthésique local (pan-tocaïne) sur le déroulement des crises est également recherché.

Les faits établis sont les suivants :

- Il existe une différence de potentiel électrique (DP) entre les deux faces de l'épithélium respiratoire : la face muqueuse étant toujours

négative par rapport à la face séreuse. Cette DP correspond à la juxtaposition en série de deux gradients de potentiel électrique qui existent de part et d'autre des membranes cellulaires limitant les deux faces de l'épithélium et qui sont diversement orientés suivant le type d'épithélium considéré.

— Ces DP s'identifient à des potentiels électrochimiques dont la grandeur dépend du gradient de concentration ionique existant de part et d'autre des membranes ainsi que des coefficients de perméabilité (P) — dite passive — de ces membranes pour chacun des ions. Nous avons montré qu'au niveau des membranes limitant la face muqueuse des épithéliums épidermoïde et de transition :

$$P_{Na^+} \searrow P_{Cl^-} \searrow P_{K^+} \quad \text{tandis qu'au niveau des membranes de l'épithélium cilié : } P_{Cl^-} \searrow P_{Na^+} \searrow P_{K^+}.$$

Les membranes de la face séreuse des différents types d'épithélium possèdent des caractères de perméabilité identiques : $P_{K^+} \searrow P_{Na^+} \searrow P_{Cl^-}$.

— Baignées de part et d'autre par la même solution saline, toutes les préparations utilisées sont le siège d'un déplacement du Na^+ de la face muqueuse vers la face séreuse, grâce à l'intervention d'un mécanisme de transport actif localisé au niveau des membranes limitant la face profonde de l'épithélium.

Le Cl^- se déplace passivement dans la même direction que le Na^+ sous l'influence du gradient de potentiel électrique. Seules, les préparations trachéales prélevées chez le lapin sont le siège d'un transport actif de l'anion vers la face superficielle de la muqueuse.

Le gradient de potentiel électrique détermine aussi un déplacement passif du K^+ de l'intérieur vers l'extérieur de la muqueuse. Au niveau des préparations ciliées, il existe, en plus, un transport actif du cation dans la même direction.

— La composition du mucus nasal diffère de celle des autres liquides biologiques. Dans la sécrétion prélevée en l'absence de ventilation et en dehors de toute hypersécrétion (c'est-à-dire pour un débit moyen de $1 \text{ mg cm}^{-2} \text{ min}^{-1}$) la concentration en Na^+ est inférieure à celle du plasma tandis que les concentrations en Cl^- et en K^+ sont supérieures aux concentrations plasmatiques correspondantes. Le poids sec équivaut à 5 % du poids frais. Les éléments inorganiques y comptent pour 0.82 % environ, le restant étant constitué par les molécules organiques parmi lesquelles les glycoprotéines sont les plus abondan-

tes. On y trouve également des acides aminés et des protéines plasmatiques : sérumalbumine et γ -globulines. Le mucus est isotonique.

La comparaison entre les débits sécrétoires mesurés dans chaque cavité nasale permet la mise en évidence d'un cycle sécrétoire alternant d'une fosse nasale à l'autre et évoluant parallèlement au cycle vasomoteur.

— Dans de nombreux cas, le prélèvement du mucus entraîne une hypersécrétion qui, bien que légère, détermine des modifications de la composition chimique de la sécrétion.

Lorsque le débit reste inférieur à $3 \text{ mg cm}^{-2} \text{ min}^{-1}$, il n'y a pas de modification des éléments inorganiques mais une diminution importante et proportionnelle au débit, de la concentration en glycoprotéines. Cette diminution est telle qu'elle correspond à une réduction du flux de ces molécules.

Lorsque le débit est supérieur à $3 \text{ mg cm}^{-2} \text{ min}^{-1}$, les concentrations en Na^+ , Ca^{++} et Cl^- diminuent ; celle en K^+ augmente ; la teneur en glycoprotéines ne varie plus. Le mucus devient hypotonique.

— En présence d'une ventilation nasale, la pression osmotique et les concentrations en éléments inorganiques de la sécrétion augmentent peu. Pour un débit sécrétoire de base ($1 \text{ mg cm}^{-2} \text{ min}^{-1}$), l'augmentation est d'environ 20 %. Il s'agit là d'une valeur basse si l'on considère la quantité d'eau évaporée. Intervient donc nécessairement un processus d'osmorégulation au niveau de l'épithélium superficiel. Les modifications chimiques observées dans le mucus ne peuvent s'expliquer par un apport d'eau vers la couche de sécrétion. L'autre éventualité, à savoir une résorption d'ions, est envisagée ; elle trouve un support expérimental grâce aux résultats obtenus dans la première partie du mémoire.

— Les modifications de la composition organique et inorganique du mucus constatées lors de l'hypersécrétion provoquée par le prélèvement sont identiques à celles que déterminent l'acétylcholine, la pilocarpine et la prostigmine ; elles sont inverses de celles produites par l'atropine. Elles sont sous la dépendance des récepteurs cholinergiques de l'épithélium ; les études histochimiques localisent ces derniers au niveau des cellules séreuses. Parmi les modifications chimiques décelées dans le mucus, on observe un parallélisme étroit entre les flux nets d'eau et de K^+ ; on est amené à considérer la perméabilité de l'épithélium au cation comme responsable du transport de l'eau à la surface de la muqueuse.

— L'adrénaline, la noradrénaline ne déterminent pas de variation, ni du débit ni de la composition de la sécrétion. L'orthosympathique n'intervient donc pas dans la formation de la sécrétion normale, ni directement en agissant sur l'épithélium glandulaire, ni indirectement en agissant sur la circulation locale.

— Les manifestations sécrétoires de la crise de coryza spasmodique provoquée par l'irritation de la muqueuse chez des patients atteints d'érythisme nasal sont essentiellement dues à une stimulation de type cholinergique, d'origine réflexe, de l'épithélium glandulaire.

— Des manifestations identiques sont déclenchées par le prélèvement de la sécrétion chez un grand nombre de sujets atteints d'allergie nasale chronique.

— La symptomatologie du coryza d'origine anaphylactique est intégralement reproduite par une pulvérisation locale d'histamine. Les modifications chimiques du mucus produit en excès à la suite du contact antigénique ou histaminique consistent en une diminution des concentrations en éléments inorganiques — ce qui écarte l'hypothèse d'une ultrafiltration massive — et en une augmentation du flux des glycoprotéines. Les modifications qui concernent l'eau et les ions inorganiques sont inhibées en majeure partie par un antihistaminique et par l'atropine ; celles qui concernent les glycoprotéines sont inhibées par l'antihistaminique seul. Les premières sont considérées comme secondaires à une stimulation d'origine réflexe de l'épithélium glandulaire à la suite d'une libération d'histamine agissant sur les terminaisons nerveuses sensibles de la muqueuse. Les secondes sont dues à une action directe de l'amine sur les cellules mucipares.

En conclusion du mémoire, nous discutons l'ensemble de nos résultats expérimentaux et tentons de les intégrer dans le cadre d'une théorie de l'activité sécrétoire de la muqueuse nasale.

Le rôle essentiel des membranes cellulaires au cours des échanges de matière à travers l'épithélium est mis en évidence, tandis qu'est proposée une séquence de mécanismes assurant ces échanges. Un transport actif de potassium dont l'existence est déduite de la mesure des gradients de concentration et de potentiel électrique mis en évidence de part et d'autre de l'épithélium, conditionne le déplacement d'eau et, par conséquent, le débit de la sécrétion. La vitesse de ce transport actif est sous le contrôle strict des récepteurs cholinergiques de l'épithélium. Comme ceux-ci, il est localisé au niveau des cellules séreuses. Étendue à la surface de la muqueuse, la couche du mucus

subit une évaporation d'eau. L'augmentation de concentration qui en résulte est compensée par une résorption des éléments inorganiques à travers l'épithélium superficiel : transport actif de Na^+ , diffusion passive de Cl^- et de K^+ .

L'hypothèse d'une régulation d'origine réflexe du débit, à partir de terminaisons nerveuses sensibles aux variations de la pression osmotique du mucus, est soulevée.

Bibliographie

- ADRIAN R.H. The effect of internal and external potassium concentration on the membrane potential of frog muscle. *J. Physiol.*, 1956, 133, 631.
- AMEUILLE M., LEMOINE J.M., DQS GHALI J. Coefficient neurosécrétoire de l'expectoration. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1941, 748.
- ANDERSON T.O., RIFF L., JACKSON G. Immuno-electrophoresis of nasal secretion collected during a common cold. *J. Immunol.*, 1962, 89, 691.
- ARDOUIN P., MAILLET M. Etudes des terminaisons nerveuses neurovégétatives au niveau de la muqueuse nasale. *Acta oto-laryng.*, Stockh., 1964, 57, 386.
- BACKER (DE) G., PEETERS H., CALSEYDE (van de) P. L'examen électrochromatographique des protéines dans les sécrétions nasales. *Acta oto-rhino-laryngol. belg.*, 1965, 19, 805.
- BAILLIEN M., SCHOFFENIELS E. Origine des potentiels bioélectriques de l'épithélium intestinal de la tortue grecque. *Biochim. Biophys. Acta*, 1961, 53, 537.
- BAKER P.F., HODGKIN A.L., SHAW T.J. Replacement of the protoplasm of the giant nerve fiber with artificial solutions. *Nature*, 1961, 190, 885.
- BAKER P.F., HODGKIN A.L., SHAW T.J. Replacement of the axoplasm of giant nerve fibres with artificial solutions. *J. Physiol.*, 1962a, 164, 330.
- BAKER P.F., HODGKIN A.L., SHAW T.J. The effects of changes in internal ionic concentrations on the electrical properties of perfused giant axons. *J. Physiol.*, 1962b, 164, 355.
- BAXTER H., ROSE B. The histamine content of allergic and non allergic human mucous membrane with simultaneous observations on the eosinophils. *J. Allergy*, 1953, 24, 18.
- BECKER E.L. Concerning the mechanism of complement action. I. Inhibition of complement activity by diisopropylfluorophosphate. *J. Immunol.*, 1956, 77, 462.
- BINKLEY F. A colorimetric reaction of chloride ion. *J. Biol. Chem.*, 1948, 173, 403.
- BLOOM G., ENGSTRÖM H. Interciliary structures in the epithelium of upper part of the respiratory tract. *Ann. O.R.L.*, St. Louis, 1953, 62, 15.
- BLUMGART H.L. The antidiuretic effect of pituitary extract applied intranasally in a case of diabetes insipidus. *Arch. Intern. Med.*, 1922, 29, 508.
- BLUMGART H.L. Lead studies. VI. Absorption of lead by the upper respiratory passages. *J. Industr. Hyg.*, 1923, 5, 153.
- BLUMGART H.L. A study of the mechanism of absorption of substances from the nasopharynx. *Arch. Intern. Med.*, 1924, 33, 414.
- BOJSEN-MOLLER F. Glandulae nasales anteriores in the human nose. *Ann. of O.R.L.*, St. Louis, 1965, 74, 363.
- BOJSEN-MOLLER F. Topography of the nasal glands in rats and some other mammals. *Anat. Rec.*, 1964, 150, 11.
- BONELLI L. Fisiopatologia e terapia nasale. *Minerva Med.*, 1958, 49, 3713.
- BONHOMME H., GESP L. L'histologie de la muqueuse des sinus. *Rev. Laryng.*, Bordeaux, 1958, suppl., 889.
- BOUR H. Physiopathogénie générale des pneumoconioses et mécanismes épurateurs du poulmon. *Rev. Praticien*, 1958, 8, 1153.
- BOURGEOIS P., CHAUVEAU J., DOS GHALI J. L'infiltration du ganglion stellaire dans la dilatation des bronches. *Bul. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, 55, 247.
- BROUET G., CHRETIEN J. Histologie des éléments sécréteurs bronchiques. *Bronches*, 1956, 6, 7.
- BRUNNER H. Nasal glands. *Arch. Oto-Laryng.*, 1942, 35, 182.
- BUHRMESTER C. Nasal mucin. *Ann. O.R.L.*, St. Louis, 1936, 45, 687.
- BUHRMESTER C., WENNER W. Presence of histamine-like substance in nasal mucosa. nasal polypi and nasal secretions. *Arch. Oto-Laryng.*, 1936, 24, 570.

- BURIAN K., STOCKINGER L. Electronenmikroskopische untersuchungen am der Nasenschleimhaut. *Acta oto-laryng.*, Stockh., 1963, 56, 376.
- BUSINCO L. Sulla patogenesi della coriza vasomotoria. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1942, 17.
- CALDWELL P.C. The effects of certain metabolic inhibitors on the phosphate esters of the squid giant axon. *J. Physiol.*, 1956, 132, 35.
- CALDWELL P.C. The phosphorus metabolism of squid axons and its relationship to the active transport of sodium. *J. Physiol.*, 1960, 152, 545.
- CALDWELL P.C., KEYNES R.D. The utilization of phosphate bond energy for sodium extrusion from giant axons. *J. Physiol.*, 1957, 137, 12.
- CALDWELL P.C., HODGKIN A.L., SHAW T.J. Injection of compounds containing « energy rich » phosphate bonds into giant nerve fibres. *J. Physiol.*, 1959, 147, 18.
- CALDWELL P.C., HODGKIN A.L., KEYNES R.D., SHAW T.J. The effects of injecting « energy rich » phosphate compounds on the active transport of ions in the giant axons of *Loligo*. *J. Physiol.*, 1960, 152, 561.
- CASELLI P. Elettroforesi su carta di protidi del secreto nasale separazione e dimostrazione del lisozima. *Rass. Med. Sarda* 1954, 5, 19.
- CHEVANCE L.G. Contribution à l'étude expérimentale de l'allergie nasale. *Ann. Oto-Laryng.*, Paris, 1957, 74, 286.
- CHEVANCE L.G. De la physiologie nasale et de ses incidences pharmacodynamiques. *Presse Intern. O.R.L.*, 1958, 4, 69.
- CHEVREMENT M. *Cytologie et histologie*, vol. I. Edition Desoer, Liège, 1966.
- CLARCK W.E. Anatomical investigation into the routes by wich infections may pass from nasal cavities into the brain. *Rep. Publ. Hlth Med. Suly Lond.* N° 54. H.M. Stationery Office, 1929.
- COLE P. Some aspects of temperature, moisture and heat relationship in the upper respiratory tract. *J. Laryng.*, 1953a, 67, 449.
- COLE P. Further observations on the conditioning of respiratory air. *J. Laryng.*, 1953b, 67, 669.
- COURVOISIER S., DUCROT R., JULOU L. *et al.* Propriétés pharmacologiques générales d'un nouveau dérivé de la phénothiazine doué d'activité anti-histaminique et antiallergique puissante, la dioxo-9,9 (diméthyl 3 méthyl 2 propyl) 10 phénothiazine (6.847 RP). *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1962, 135, 364.
- CRIFO S. Semplice e vantaggiosa tecnica per il prelievo di secreto nasale per studio biochimici. *Boll. mal. O.G.N.*, 1963a, 81, 234.
- CRIFO S. Studio del sodio e del potassio del secreto nasale normale e di allergio. *Boll. mal. O.G.N.*, 1963b, 81, 524.
- CURTIS H.J., COLE K.S. Membrane resting and action potentials from the squid giant axon. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1942, 19, 135.
- DAHLSTRÖM A., FUXE K. The adrenergic innervation of the nasal mucosa of certain mammals. *Acta oto-laryng.*, Stockh., 1965, 59, 65.
- DALHAMN T. Mucous flow and ciliary activity in the trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory irritant gases. *Acta physiol. scand.*, 1956, 36, suppl. 123.
- DANDRIFOSSE G., SCHOFFENIELS E. Action de quelques oses sur la sécrétion de la chitinase par la muqueuse gastrique isolée. *Arch. Intern. Physiol. Biochem.*, 1964, 72, 517.
- DAVIES R.E. The mechanism of hydrochloric acid production by the stomach. *Biol. Rev.*, 1951, 26, 87.
- DAVIES R.E., OGSTON A.G. On the mechanism of secretion of ions by gastric mucosa and by other tissues. *Biochem. J.*, 1950, 46, 324.
- DELLEN T.R. (van), BURGER M., WRIGHT I.S. The absorption of acetyl B-methylcholin chloride (mecholy) by the nasal mucous membrane. *J. Pharmacol.*, 1937, 59, 413.
- DEMPSEY E.W., WISLOCKI G.B., AMOROSO E.C. Electron microscopy of the pig's placenta, with special reference to the cell membrane of the endometrium and chorion. *Amer. J. Anat.*, 1955, 96, 65.
- DIAMOND J.M. The reabsorptive function of the gall-bladder. *J. Physiol.*, 1962a, 161, 442.
- DIAMOND J.M. The mechanism of solution transport by the gall-bladder. *J. Physiol.*, 1962b, 161, 474.
- DIAMOND J.M. The mechanism of solution transport by the gall-bladder. *J. Physiol.*, 1962c, 161, 503.
- DIJKSTRA C. Sur l'innervation des bronches. *Bronches*, 1953, 3, 341.

- EGGSTON A., WOLFF D. *Histopathology of the ear, nose and throat*. The Williams and Wilkins Company, 1947.
- ENGSTRÖM H. The structure and innervation of the tracheobronchial wall. *Bronches*, 1953, 3, 327.
- ESSIG A., LEAF A. The role of potassium in active transport of sodium by the toad bladder. *J. Gen. Physiol.*, 1963, 46, 505.
- EWERT G. On the mucus flow rate in the human nose. *Acta oto-laryng.*, Stockh., 1965, suppl. 200.
- FALCK B., HILLARP N.A., THIENNE G., TORP A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J. Histochem. Cytochem.*, 1962, 10, 348.
- FARQUHAR M.G., PALADE G.E. Functional organization of amphibian skin. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, USA, 1964, 51, 596.
- FILIPO D., BERNICCHI L., ARCHILEI Contenuto in istamina della mucosa turbinale. *Minerva O.R.L.*, 1959, 4.
- FILIPO D., DE VINCENTIS J., BERNICCHI L. Fattori permeabilizzanti delle fosse nasali. *Boll. Mal. ONG*, 1960, 78, 333.
- FLOREY H., CARLETON H.M., WELLS A.Q., cités par Négus. *Brit. J. exp. Pathol.*, 1932, 13, 269.
- FLORKIN M. L'évolution biochimique et la radiation physiologique des systèmes biochimiques chez les animaux. *Proc. of the V Intern. Congress of Biochem.*, vol. III, Pergamon Press, 1963.
- FORTUNATO V. Distribuzione della perossidasi nella mucosa nasale e la influenza su di essa da parte di alcuni osmofori. *Clin. O.R.L.*, 1955, 2, 121.
- FORTUNATO V. Studio sperimentale sull'azione dell'istamina sulla mucosa nasale. Confronto con i quadri istologici delle rinospatie allergiche. *Atti Clin. O.R.L.*, Roma, 1948.
- FRAZIER H.S., LEAF A. The electrical characteristics of active sodium transport in the toad bladder. *J. Gen. Physiol.*, 1963, 46, 491.
- FRENCKNER P. The effect of roentgen and radium radiation upon the action of cilia within the respiratory tract. *Acta oto-rhino-laryng.*, Stockh., 1939, 27, 297 et 397.
- FUHRMAN F.A. Inhibition of active sodium transport in the isolated frog skin. *Amer. J. Physiol.*, 1952, 171, 266.
- FUHRMAN F.A., USSING H.H. A characteristic response of the isolated frog skin potential to neurohypophyseal principles and its relation to the transport of sodium and water. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1951, 38, 109.
- FURUKAWA T. Resting and action potential of single muscle fibres. *Japan J. Physiol.*, 1952, 3, 268.
- FUSARI C. Le fosfatasi del muco nasale umano normale in condizioni di riposo olfattorio e dopo stimolo trigeminale meccanico delle fosse nasali. *Boll. Mal. O.N.G.*, 1959, 77, 5.
- GARDOS G. Accumulation of potassium ions in human blood cells. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1954, 6, 191.
- GIUNCHI G., SERAFINI U. L'équivalente istaminico nel sangue dei pollenosici. *Boll. Art. R. Accad. Med. Roma*, 1942, 7.
- GOCO R.V., KRESS M.B., BRANTIGAN O.C. Comparison of mucous glands in the tracheobronchial tree of man and animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1963, 106, 555.
- GODIN O., CLOETENS. Essai sur la physiopathologie du coryza spasmodique. *Acta oto-rhino-laryngol. belg.*, 1947, 1, 3.
- GOLDING WOOD P.H. Observations on petrosal and vidian neurectomy in chronic vasomotor rhinitis. *J. Laryng.*, 1961, 75, 232.
- GOLDING WOOD P.H. Pathology and surgery of chronic vasomotor rhinitis. *J. Laryng.*, 1962, 76, 969.
- GOLDING WOOD P.H. The surgery of nasal allergy. *Intern. Rhinol.*, 1963, 1, 188.
- GOLDMAN D.E. Potential, impedance and rectification in membrane. *J. Gen. Physiol.*, 1943, 27, 37.
- GOODMAN L.S., GILMAN A. *The pharmacological basis of therapeutics*. The Mac Millan Company, New York, 1956.
- GUILLERM R., BADRE R. *Le drainage des sinus dans « Physiologie des sinus »*, édité par Flottes L. et al. Société française d'O.R.L. Librairie Arnette, Paris, 1960.

- HAKANSSON C.H., TOREMALN N.G. Studies on the physiology of the trachea. II. Electrical potential gradients within the tracheal wall. *Ann. O.R.L.*, St. Louis, 1966, 75, 33.
- HEETDERKS D.R. Observations on the reaction of normal mucous membrane. *Amer. J. Med. Sci.*, 1927, 174, 231.
- HIGMAN H.B., PODLEWSKI T.R., BARTELS E. Correlation of membrane potential and potassium flux in the electroplax of electrophorus. *Biochem. Biophys. Acta*, 1964, 79, 138.
- HILDING A.C. Ciliary activity and course of secretion currents of the nose. *Proc. Mayo Clin.*, 1931, 6, 285.
- HILDING A.C. Time-lapse relation to changes in the respiratory epithelium after minimal trauma. *Acta oto-laryng.*, Stockh., 1964, 57, 353.
- HODGKIN A.L., KEYNES R.D. Movements of cations during recovery in nerve. *Sympos. Soc. Exp. Biol.*, 1954, 8, 423.
- HODGKIN A.L., KATZ B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of squid. *J. Physiol.*, 1949, 108, 37.
- HODGKIN A.L., KEYNES R.D. Active transport of cations in giant axons from sepia and loligo. *J. Physiol.*, 1955, 128, 28.
- HODGKIN A.L., KEYNES R.D. The potassium permeability of a giant nerve fibre. *J. Physiol.*, 1955, 128, 61.
- HOLMES T.H., GOODELL H., WOLF S., WOLFF H. *The nose. An experimental study of reaction within the nose in human subjects during varying life experiences.* Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA, 1950.
- HYDE R.W., TONNDORF J., CHINN H.I. Absorption from the nasal mucous membrane. *Ann. O.R.L.*, St. Louis, 1953, 62, 957.
- INGELSTEDT S., IVSTAM B. The source of nasal secretion in the normal condition. *Acta oto-laryng.*, Stockh., 1949a, 37, 446.
- INGELSTEDT S., IVSTAM B. The source of nasal secretion in infectious, allergic and experimental conditions. *Acta oto-laryng.*, Stockh., 1949b, 37, 451.
- INGELSTEDT S., IVSTAM B. Study of the humidifying capacity of the nose. *Acta oto-laryng.*, Stockh., 1951, 39, 286.
- IWAI H. Etudes sur la morphologie des glandes nasales de l'homme. *J. Oto-Rhino-Laryng.*, Soc. Japon, 1958, 61, 9.
- JACOBS M.H. *Diffusion process in ergebnisse der Biologie.* Verlag Springer, Berlin, 1935.
- KEUNING J. Nasal cycle in parasymphatic denervation. Communication at the IInd European Congress of Rhinology, Leiden, 1966 (in press).
- KIMURA E. Effects of chemical agents on ciliated tracheal epithelium. *Arch. Oto-Laryng.*, 1959, 69, 674.
- KLAHR S., BRICKERS N.S. On the electrogenic nature of active sodium transport across isolated frog skin. *J. Clin. Invest.*, 1964, 43, 922.
- KOEFOED-JOHNSON V., USSING H.H. The nature of the frog skin potential. *Acta physiol. scand.*, 1958, 42, 298.
- LAYNE E. Spectrophotometric and turbidimetric methods for measuring proteins. *Methods in Enzymol.*, 1957, 3, 447.
- LEAF A., PAGE L., ANDERSON J. Respiration and active sodium transport of isolated toad bladder. *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 1625.
- LEAF A., HAYS R.M. Permeability of the isolated toad bladder to solutes and its modification by vasopressin. *J. Gen. Physiol.*, 1962, 45, 921.
- LEB D.E., HOSHIKO T., LINDLEY B.D. Effects of alkali metal cations on the potential across toad and bull frog urinary bladder. *J. Gen. Physiol.*, 1965, 48, 527.
- LECOMTE J. Au sujet de quelques propriétés exercées par les dérivés de la phénothiazine sur l'appareil cardiovasculaire du rat. *Arch. Internat. Pharmacodyn.* (sous presse).
- LECOMTE J., SCHOFFENIELS E. Action du 2-P.A.M. et des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur le choc anaphylactique du lapin. *Biochim. Pharmacol.*, 1961, 5, 305.
- LEPOW I., RATNOFF O., PILLEMER L. Elution of an esterase from antigen-antibody aggregates treated with human complement. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.Y., 1956, 92, 111.

- LEPOW I., RATNOFF O., ROSEN I., PILLEMER L. Observations on a pro-esterase associated with partially purified first component of human complement. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.Y., 1956, 92, 32.
- LINDLEY B., HOSHIKO T. Effects of D20 and osmotic gradients on potential and resistance of the isolated frog skin. *J. Gen. Physiol.*, 1964, 47, 773.
- LING G., GERARD R.W. The normal membrane potential of frog sartorius fibers. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1949, 34, 383.
- LUCAS A.M., DOUGLAS L.C. Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. *Arch. Oto-Laryng.*, 1934, 21, 284.
- MALCOMSON K.G. The vasomotor activities of the nasal mucous membrane. *J. Laryng. Otol.*, 1959, 73, 73.
- MALFATTI. Sécrétion nasale et chlorure de sodium. *O.R.L. Ital.*, 1943, 13, 1 et 4.
- MATTIOLI V., PINI E. Sull'origine allergica dei polipi nasali: il loro contenuto in istamina confrontato con altri tests di stato allergico. *Boll. Mal. O.G.N.*, 1949, 67, 3.
- McKENDRY, SWARTS. *Canad. med. Ass. J.*, 1954, cité par Godin O. dans *Acta oto-rhino-laryngol. belg.*, 1955, 9, 310.
- McCARREL J. Lymphatic absorption from the nasopharynx. *Amer. J. Physiol.*, 1939, 126, 20.
- MELON J. Physiopathologie générale de la muqueuse nasale. *Acta oto-rhino-laryngol. belg.*, 1964, 18, 79.
- MELON J., LECOMTE J. Action de l'histamine et d'un libérateur d'histamine mis au contact de la muqueuse nasale. *Acta Allergol.*, 1958, 12, 252.
- MESSERKLINGER W. Recherches expérimentales sur la physiologie de la muqueuse des voies respiratoires. *Bronches*, 1957, 7, 24.
- MESSERKLINGER W. Die Schleimhaut der oberen luftwege um bleckfeld neuererforschung. *Arch. Ohr-, Nas- Kehlk.*, 1958, 173, 1.
- MEYER H.R., MESSERKLINGER W. über den Histamingehalt Verschiedener Nasensekrete. *Z. Laryng. Rhino.*, 1959, 38, 5.
- MILLONIG A.F., HARRIS H.E., GARDNER W.J. Effect of autonomic denervation on nasal mucosa. Interruption of sympathetic and parasympathetic fibers. *Arch. Oto-Laryng.*, 1950, 52, 359.
- MOORE S., STEIN W.H. A modified ninhydrin reagent for the photometric determination of aminoacids and related compounds. *J. Biol. Chem.*, 1954, 211, 907.
- MUDGE G.H. Potassium accumulation by rabbit kidney slices: effect of metabolic activity. *Amer. J. Physiol.*, 1951, 165, 113.
- NAUMANN H. (von). Intravitalmikroskopische Beobachtungen an der Nasenschleimhaut: Die aufnahme Körperfremder stoffe in die Nasenschleimhaut. *Progrès O.R.L.*, 1959, 5, 107.
- NAUMANN H. (von). Kurze Pathophysiologie der Nase und ihrer Nebenhöhlen, p. 145, in *Hals-Nasen-Ohren Heilkunde*, Tome I: *Obere und untere Luftwege*. Edité par J. Berendes, R. Link, F. Zollner, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964.
- NEGUS V. Observations on the exchange of fluid in the nose and respiratory tract. *Ann. O.R.L.*, St. Louis, 1957, 66, 344.
- NEGUS V. *Comparative anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses*. E. and C. Livingston Ltd, Edinburgh and London, 1958.
- NICOLAU S.G., BANADOIU A. Intervention d'un processus protéolytique dans le déclenchement des réactions allergiques. *Presse Méd.*, 1961, 69, 1161.
- PACKALEN T., BERGQUIST S., cités par Pirodda E. *Acta med. scand.*, 1948, 25, 255.
- PEASE D.C. The fine structure of the kidney seen by electron microscopy. *J. Histochem. Cytochem.*, 1955, 3, 295.
- PERRY W.F., BOYD E.M. A method for studying expectorant action in animals by direct measurement of the output of respiratory tract fluids. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1941, 73, 65.
- PIRODDA E. La secrezione nasale: Caratteri normali biochimici e biologici dans: *La Fisiopatologia della mucosa nasale*. Bologna, 1964.
- POLICARD A., GALY P. *Les bronches (structures et mécanismes à l'état normal et pathologique)*, 1 vol. Edit. Masson, Paris, 1945.
- POLICARD A., COLLET A., GILTAIRE-RABYTE L. Observations microélectroniques sur l'infrastructure des cellules bronchiolaires. *Bronches*, 1955, 5, 187.
- PRAZIC M., WEBER K. The quantitative value of mucin in respiratory tract in normal and pathological conditions. *Acta oto-laryng.*, Stockh., 1964, 62, 377.

- PROETZ A.W. *Essays on the applied physiology of the nose*. Annals publishing company, St. Louis, USA, 1941 et 1953.
- RAKE G. The rapid invasion of the body through the olfactory mucosa. *J. Exp. Med.*, 1937, 65, 303.
- READING P., MALCOMSON K. Results of treatment of chronic vasomotor rhinitis. Part I: Response to physical treatment. *Brit. Med. J.*, 1954, 1, 554.
- REE J. van, DISHOECK H. van. Some investigations on nasal ciliary activity. *Prac. O.R.L.* (Basel), 1962, 24, 383.
- RHODIN J. Le tractus épithélial respiratoire. Son ultrastructure et sa fonction. *Bronches*, 1957, 7, 14.
- RHODIN J. Ultrastructure of the tracheal ciliated mucosa in rat and in man. *Ann. O.R.L.*, 1959, 68, 964.
- RHODIN J., DALHAMN T. Electron microscopy of the tracheal ciliated mucosa in rat. *Z. Zellforsch.*, 1956, 44, 345.
- RICCI F.C. Anatomia normale della mucosa nasale umana. Rilievi ultrastrutturali ed istochimici. *La Fisiopatologia della mucosa nasale*, p. 77. Senola Grafica Salesiana Bologna, 1964.
- ROBERTO V. Acido 1-ascorbico nel secreto nasale dell'uomo. *Fisiol. Medic.*, 1942, 13, 2.
- ROSE B., ENTIN M., BAXTER H. Allergy. *Ann. Rev. Med.*, 1951, 2, 155.
- SALONNA F. Potere indofenol-ossidastico nel secreto nasale umano. *Boll. Soc. Ital. Sper.*, 1953a, 29, 1596.
- SALONNA F. Sulla presenza determinazione di alcuni amino acidi a nucleo benzolico e benzoperralico, presenti allo stato libero nel secreto nasale. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1953b, 29, 1599.
- SALONNA F. Carbonara fosforo libero acidosolubile e attivita B-glicerofosfatase del secreto nasale umano. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1955a 31, 82.
- SALONNA F. Carbonara attivita colinesterosica del secreto e della mucosa nasale. *Fisiol. Medic.*, 1955b, 12, 213.
- SANDERSON P.H. Potentiometric determination of chloride in biological fluids. *Biochem. J.*, 1952, 52, 502.
- SANGIOVANNI V., MASSENTI E. Poliposi nasale ed istaminemia. *Boll. Mal. O.G.N.*, 1947, 65, 1.
- SASSOSSOV. Au sujet de la méthode d'examen de la fonction de la sécrétion muqueuse des voies respiratoires supérieures. *J. O.R.L.*, URSS, 1940, 17, 31.
- SCHOFFENIELS E. Action du 2-4 Dinitrophenol sur le flux de sodium à travers la peau de grenouille. *Arch. Intern. Physiol.*, 1955, 43, 361.
- SCHOFFENIELS E. An isolated single electroplax preparation II. Improved preparation for studying ion flux. *Biochem. Biophys. Acta*, 1957, 26, 585.
- SCHOFFENIELS E. *Les bases physiques et chimiques des potentiels bio-électriques chez electrophorus electricus L.* Edit. Vaillant-Carmanne, Liège, 1959.
- SCHOFFENIELS E. Le mouvement passif des substances médicamenteuses à travers les membranes cellulaires. *XXIII. Intern. Kongr. der Pharmat. Wissenschaften*, Munster, 9-14 sept. 1963.
- SCHOFFENIELS E., BACQ Z.M. Les équilibres cationiques dans *Les ions alcalino-terreux en Biologie*. Edit. Z.M. Bacq. *Handbuch expr. Pharmacol. Ergänzungs w.*, 1963, 17, 492. Springer, Berlin.
- SCHOFFENIELS E. *Cellular aspects of membrane permeability*. Pergamon Press (sous presse).
- SOLEO C. Sulla terapia istaminica in O.R.L. *Atti clin. Torino* 1942, 78.
- SPOENDLIN H. (von). Elektronenmikroskopische Untersuchungen am respiratorischen Epithel der oberen Luftwege. *Pract. O.R.L.*, 1959, 21, 484.
- STERNBERG H. Physiology and pathology of the respiratory organs: IV. Moistening of the surface of the mucous membrane under normal and pathologic conditions. *Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk.*, 1927, 19, 104.
- SWINDEL P.F., cité par Ingelstedt et Ivstam. *Ann. Otol. Rhinol. Laryng.*, 1935, 44, 913.
- TEORELL T. Membrane electrophoresis in relation to bio-electrical polarization effects. *Arch. Sci. Physiol.*, 1949, 3, 205.
- TERCAFS R.R. Transport actif et perméabilité passive au niveau de la cornée du crapaud Bufo Marinus F. *Arch. intern. Physiol. Biochim.*, 1965, 73, 762.
- TERRACOL J. *Les maladies des fosses nasales*. Edit. Masson, Paris, 1953.
- TESTUT L. *Traité d'anatomie humaine*. O. Doin, éditeur, Paris, 1896.

- TORRIGIANI C.A. Recherches de chimie physiologique et de morphologie sur le mucus nasal normal. *Acta O.R.L.* (Stockholm), 1926, 8, 563.
- TREMBLE G.E. Clinical observations on the movement of nasal cilia; an experimental study. *Laryngoscope* (St. Louis), 1948, 58, 206.
- UNGAR G. Biochemical mechanism of the allergy reaction. *Intern. Arch. Allergy Appl. Immun.*, 1953, 4, 258.
- USSING H.H. Interpretation of the exchange of radiosodium in isolated muscle. *Nature*, 1947, 160, 262.
- USSING H.H. The active ion transport through the isolated frog skin in the light of tracer studies. *Acta physiol. scand.*, 1949, 17, 1.
- USSING H.H., ZERAHN K. Active transport of sodium as the source of electrical current in the short-circuited isolated frog skin. *Acta physiol. scand.*, 1951, 23, 110.
- WHITTAM. Potassium movements and ATP in human red cells. *J. Physiol.*, 1958, 140, 479.
- YOFFEY J.M., SULLIVAN E.R., DRINKER C.K. The lymphatic pathway from the nose and pharynx. The absorption of certain proteins. *J. Exp. Med.*, 1938, 68, 941.
- YOFFEY J.M., DRINKER C.K. The lymphatic pathway from the nose and pharynx. The absorption of dyes. *J. Exp. Med.*, 1938, 68, 629.
- YOFFEY J.M., SULLIVAN E.R. The lymphatic pathway from the nose and the pharynx. The dissemination of nasally instilled vaccina virus. *J. Exp. Med.*, 1939, 69, 133.
- ZETTERQVIST H. *The ultrastructural organization of the columnar absorbing cells of the mouse jejunum*. Thesis, Stockholm, Karolinska Institutet, 1956.
- ZUCKERKANDL E. *Anatomie normale et pathologique des fosses nasales et de leurs annexes pneumatiques*. Edit. Masson et Cie, Paris, 1952.
- Addendum.*
- MELCHIOR R. Allergie et troubles vasomoteurs de la muqueuse nasale et sinusienne. *Acta oto-rhino-laryngol. belg.*, 1950, 4, 8.
-

A P P E N D I C E

Tableaux

Afin d'alléger le texte, la majorité des tableaux contenant les résultats chiffrés des expériences sont placés en fin du mémoire.

TABLEAU 2.2

Influence du remplacement de l'anion Cl^- par l'anion SO_4^{2-} sur la DP mesurée entre les deux faces de l'épithélium nasal du porc

Solutions		DP en mV									
		Epithélium respiratoire de transition						Epithélium épidermoïde			
Face muqueuse	Face séreuse	Exp.1	Exp.2	Exp.3	Exp.4	Exp.5	Exp.6	Exp.7	Exp.8	Exp.9	Exp.10
RCI	RCI	a 70	c 62	c 60	a 33	a 35	c 72	a 64	c 41	a 56,5	c 39
$\text{R-}\text{SO}_4$	RCI	b 70	d 71,5	d 60	b 60	b 48,5	d 91,5	b 87	d 55,5	b 77	d 54,5
RCI	RCI	c 70	a 62	a 30	c 32	c 41	a 71	c 62	a 41,5	c 57	a 39,5
RCI	$\text{R-}\text{SO}_4$	d 71	b 62	b 30	d 33,5	d 40,5	b 72,5	d 62	b 41	d 57,5	b 40
PLI	RCI	e 71	e 62	e 30	e 31	e 41	e 72,5	e 61	e 40,5	e 57,5	e 41
RSO_4	RSO_4	f 74	f 75	f 60	f 60	f 51	f 94	f 86	f 57	f 76,5	f 56
RCI	RCI	g 60	e 57	g 31	g 35	g 40,5	g 70,25	g 60	g 42	g 54	g 42,5

Les changements de solutions sont réalisés selon l'ordre alphabétique indiqué pour chaque expérience. Il en est de même dans les tableaux 2.3 à 2.10.

RCI : solution saline standard dont la composition est décrite dans le texte page 39.

RSO_4 : solution saline de même composition que RCI mais où l'anion Cl^- est totalement remplacé par l'anion SO_4^{2-} .

TABLEAU 2.3

Influence des concentrations en SO_4^{2-} , Na^+ et K^+ (faces muqueuse et séreuse) sur la DP mesurée entre les deux faces de l'épithélium nasal du porc

Solutions		DP en mV									
		Epithélium respiratoire de transition						Epithélium épidermoïde			
Face muqueuse	Face séreuse	Exp.11	Exp.12	Exp.13	Exp.14	Exp.15	Exp.16	Exp.17	Exp.18	Exp.19	Exp.20
RSO_4	RSO_4	a 84,5	c 60	c 49			a 44	a 39	c 37	e 64,25	
RSO_4 .Na/10	RSO_4	b 70,5	d 47,5	d 33,5			b 27	b 23	b 28	f 50,5	
RSO_4	RSO_4	c 85	g 60	a 49,5			c 42,5	c 31	a 31	g 65	
RSO_4 .K x 10	RSO_4	d 76	h 62	b 43,5			d 37	d 28,5	b 28	h 58,5	
RSO_4	RSO_4	e 85	e 61	e 49	e 65	a 81,5	e 41,5	e 38	e 39	a 63,5	c 48
RSO_4	RSO_4 .Na/10		f 66		d 72,5	b 85,5		f 41,5		b 67	d 53,5
RSO_4	RSO_4		a 56		a 66,5	c 80,5		g 38,25		c 63	a 46,5
RSO_4	RSO_4 .K x 10		b 45		b 45	d 58		h 15,5		d 40,5	b 32
RSO_4	RSO_4		1 61		e 65,5	e 80		1 39		1 63,5	e 48,5

RSO_4 .Na/10 : solution RSO_4 où 9/10 du Na_2SO_4 sont remplacés par une quantité isosmotique de saccharose.

RSO_4 .K x 10 : solution RSO_4 à laquelle on ajoute du K_2SO_4 en quantité telle que la concentration en K^+ est multipliée par 10.

TABLEAU 2.4

Influence des concentrations en Cl⁻, Na⁺, K⁺ (face muqueuse) sur la DP mesurée entre les deux faces de l'épithélium nasal du porc

Solutions		DP en mV									
		Epithélium respiratoire de transition						Epithélium épidermoïde			
Face muqueuse	Face séreuse	Exp.21	Exp.22	Exp.23	Exp.24	Exp.25	Exp.26	Exp.27	Exp.28	Exp.29	Exp.30
RCI	RCI	a 75	a 33	e 38	c 74	c 70	a 38	a 67	a 55	c 39	e 37
RCI.NaCl/10 + saccharose	RCI	b 72,25	b 28,5	f 30	d 62	d 68,5	b 34,5	b 57	b 50	d 33	f 27,5
RCI	RCI	c 75	c 33	c 35	e 74	a 68	c 38,5	c 71		a, 42	c 37,5
RCI. Na/10 + choline	RCI	d 54	d 15,5	d 18,5	f 45	b 55	d 22	d 46,5	c 37	b 21	d 24,5
RCI	RCI	e 74	e 29	a 32	a 74	e 71	e 36	e 70,5	d 65	e 40,5	a 38
RCI. KCl x 10	RCI	f 64,5	f 18,5	b 22,5	b 59,5	f 65	f 30,5		e 53,5		b 32
RCI	RCI	g 75	g 29	g 40,5	g 70	g 71,5	g 37		f 65,5		g 38,5

RCI NaCl/10 + saccharose : solution RCI où 9/10 du NaCl sont remplacés par une quantité isosmotique de saccharose.

RCI.Na/10 + choline : solution RCI où 9/10 du NaCl sont remplacés par une quantité isosmotique de chlorure de choline.

RCI.KCl x 10 : solution RCI à laquelle on ajoute du KCl de manière à multiplier la concentration en K⁺ par 10.

TABLEAU 2.5

Influence de diverses variations de la concentration en Na⁺ (face muqueuse) sur la DP mesurée entre les deux faces de l'épithélium nasal (type respiratoire de transition) du porc

Solutions		DP en mV					
		Exp.31	Exp.32	Exp.33	Exp.34	Exp.35	Exp.36
RCI	RCI	a 63	a 70	a 61	a 58,5	i 66,5	a 40,5
RCI.Na/2,5 + choline	RCI	b 55,5	b 60	b 57	b 54,5	h 57	b 39
RCI	RCI	c 62,5	c 69,5	c 60,5			c 42,5 a 75
RCI. Na/5 + choline	RCI	d 42	d 53	d 50,5	c 46	g 48	d 36 b 62
RCI	RCI	e 60	e 65,5	e 60			e 44,5 c 77
RCI.Na/7,5 + choline	RCI	f 38	f 45	f 46	f 40,5	f 41,5	f 35 d 56
RCI	RCI	g 56	g 65	g 59,5			g 49 e 74
RCI.Na/10 + choline	RCI	h 33	h 42	h 41,5	e 36,5		h 34,5 f 48
RCI	RCI	i 55	i 66	i 58,5			i 39,5 g 75

La solution RCI baignant la face muqueuse de l'épithélium est successivement remplacée par des solutions où une quantité croissante de NaCl (3/4, 4/5, 13/15 puis 9/10) est éliminée au profit d'une quantité isosmotique de chlorure de choline.

TABLEAU 2.6

Influence des concentrations en K^+ et en Cl^- (face muqueuse) sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal (type respiratoire de transition) du porc

Solutions		DP en mV					
Face muqueuse	Face séreuse	Exp. 37	Exp. 38	Exp. 39	Exp. 40	Exp. 41	Exp. 42
RCI	RCI	a 28	e 29,5	e 67,5	a 56,5	a 38,5	e 54,5
RCI.KCl x 10	RCI	b 18	f 22	f 45	b 44	b 26	f 42,5
RCI	RCI	c 29	g 32,5	g 70	c 56,5	c 40	g 56,5
RCI + chl. choline (= KCl x 10)	RCI	d 21	h 22	h 51	d 46,5	d 30	h 45
RCI	RCI	e 29,5	a 25,5	a 63	e 55	e 42	a 48,5
RCI-Na (= K x 10) + choline	RCI	f 27	b 25,5	b 62	f 50	f 36	b 47,5
RCI - Na.K x 10	RCI	g 24	c 24,5	c 58	g 48,5	g 33	c 45
RCI - Na (= K x 10) + choline	RCI	h 27	d 28,5	d 62	h 50,5	h 37	d 49
RCI	RCI	i 28	i 31	i 72	i 54	i 42	i 57

RCI + chl. choline (= KCl x 10) est une solution saline RCI à laquelle est ajoutée une quantité de chlorure de choline égale du point de vue osmotique à la quantité de KCl qui permet de multiplier la concentration en K^+ par 10. La concentration en Cl^- est ainsi augmentée dans la même proportion que dans la solution RCI.KCl x 10, tandis que la concentration en K^+ n'est pas modifiée.

RCI-Na.K x 10 est une solution saline RCI dans laquelle du KCl remplace une quantité isosmotique de NaCl de manière à multiplier la concentration en K^+ par 10. Le niveau de la DP obtenue à l'aide de cette solution est comparé à celui mesuré lors du contact d'une solution symbolisée par RCI-Na (K x 10) + choline où le NaCl est remplacé par une quantité équivalente de chlorure de choline au lieu de KCl. De la sorte, on explore l'effet déterminé par l'accroissement de la seule concentration en K^+ .

TABLEAU 2.7

Influence de diverses variations de la concentration en KCl (face muqueuse) sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal (type respiratoire de transition) du porc

Solutions		DP en mV		
Face muqueuse	Face séreuse	Exp. n° 43	Exp. n° 44	Exp. n° 45
RCI	RCI		a 41	a 63,5
RCI.KCl x 2,5	RCI		b 40,5	b 60
RCI	RCI	a 80	c 40,5	c 63
RCI. KCl x 5	RCI	b 76,5	d 37,5	d 58,5
RCI	RCI	c 81	e 40	e 63
RCI.KCl x 7,5	RCI	d 71,5	f 33	f 57,5
RCI	RCI	e 83	g 38	g 63,5
RCI.KCl x 10	RCI	f 67,5	h 30,5	h 56
RCI	RCI	g 83,5	i 39	i 69,5

La solution RCI baignant la face muqueuse de l'épithélium est successivement remplacée par des solutions où, grâce à l'addition d'une quantité croissante de KCl, la concentration en K^+ est multipliée par 2,5, 5, 7,5 et 10.

TABLEAU 2.8

Influence des concentrations en Na^+ , K^+ et Cl^- (face séreuse) sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal du porc

Solutions		DP en mV							
		Epithélium respiratoire de transition				Epithélium épidermoïde			
Face muqueuse	Face séreuse	Exp.46	Exp.47	Exp.48	Exp.49	Exp.50	Exp.51	Exp. 52	Exp.53
RC1	RC1	a 26,5	c 60	c 34	a 29	a 51	c 47,5	c 30,5	e 60
RC1	RC1.NaCl/10 + saccharose	b 31	d 65,5	d 39	b 31,5	b 54,5	d 53	d 34	f 65
RC1	RC1	c 38	a 59	e 35	c 29	c 51,5	a 47	c 30,5	c 60
RC1	RC1.Na/10 + choline	d 30,5	b 62	f 36,5	d 31	d 53	b 49,5	f 32,5	d 62,5
RC1	RC1	e 28,5	e 59,5	a 34	e 30	e 51	e 47,5	a 31	a 60,5
RC1	RC1.KCl x 10	f 21	f 43	b 25	f 23	f 48	f 36	b 23,5	b 46
RC1	RC1	g 30	g 59	g 34	g 32	g 50,5	g 47	g 30	g 60,5

Les solutions utilisées face séreuse sont identiques à celles décrites dans la légende du tableau 2.4.

TABLEAU 2.9

Influence des concentrations en K^+ et en Cl^- (face séreuse) sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal (type respiratoire de transition) du porc

Solutions		DP en mV		
Face muqueuse	Face séreuse	Exp. 54	Exp. 55	Exp. 56
RC1	RC1	a 34	30	50
RC1	RC1.KCl x 10	b 23	22	42,5
RC1	RC1	c 34	31	57
RC1	RC1.K x 10 -Na	d 21	25	43
RC1	RC1	e 30	34	58,5
RC1	RC1 + ch. choline (= KCl x 10)	f 30	34	59
RC1	RC1	g 30	34	59
RC1	RC1-Na (= K x 10) + choline	h 29,5	34,5	57,5
RC1	RC1	i 30	34,5	58

Les solutions utilisées au cours de ces expériences sont identiques à celles décrites dans la légende du tableau 2.6.

TABLEAU 2.10

Influence de la concentration en K^+ (face séreuse) sur la DP mesurée de part et d'autre de l'épithélium nasal (type respiratoire de transition) du porc

Solutions		DP en mV			Solutions		DP en mV	
Face muqueuse	Face séreuse	Exp.57	Exp. 58	Exp. 59	Face muqueuse	Face séreuse	Exp.60	Exp.61
RC1	RC1	a 81	74,5	88	RC1	RC1	a 27,5	i 33,5
RC1	RC1. KCl x 2,5	b 75	68	82,5	RC1	RC1.K x 2,5-Na	b 24,5	h 31,5
RC1	RC1	c 82	74	88,5	RC1	RC1	c 27,5	g 34
RC1	RC1.KCl x 5	d 68	60,5	75	RC1	RC1.K x 5-Na	d 19,5	f 25,5
RC1	RC1	e 82	74,5	87,5	RC1	RC1	e 27,5	e 35,5
RC1	RC1.KCl x 7,5	f 61	54	69	RC1	RC1.K x 7,5-Na	f 14	d 22,5
RC1	RC1	g 81	73	87	RC1	RC1	g 26,5	c 36,5
RC1	RC1.KCl x 10	h 54,5	48,5	59,5	RC1	RC1.K x 10-Na	h 9,5	b 20,5
RC1	RC1	i 81,5	72,5	86	RC1	RC1	i 26	a 36,5

La solution RC1 baignant la face séreuse de l'épithélium est successivement remplacée par des solutions où grâce à l'addition d'une quantité croissante de KCl, la concentration en K^+ est multipliée par 2,5, 5, 7,5 et 10. Au cours des expériences 60 et 61, le KCl ajouté remplace une quantité équivalente de NaCl.

TABLEAU 4.2

Composition inorganique de la sécrétion nasale prélevée chez 50 sujets normaux respirant par voie nasale au cours du prélèvement

Sujets	Age	Sexe	Poids total de mu- cus re- col- tè mg.	Poids par cm2 mg.	Press. osmot.		Na K Ca Cl				Press. osmot. Na, K, Ca, Cl osmole	Déficit osmoti- que. osmole
					o/oo NaCl	osmole	microequivalents/gramme					
1. Dae	24	M	109,5	16,84	11,00	0,376	148,35	18,57	6,24	150,35	0,320	0,056
2. Man	29	M	248,5	38,23	9,48	0,324	130,30	18,24	3,47	136,88	0,287	0,037
3. Boi.	18	M	282,2	43,41	9,08	0,311	124,00	29,59	3,14	130,09	0,285	0,026
4. Sam.	23	M	65,2	10,03	12,36	0,423	150,46	19,56	6,08	166,88	0,340	0,083
5. Pont.	31	M	86,2	13,26	11,52	0,394	146,33	19,92	7,35	159,39	0,329	0,065
6. Borg.	27	M	96,4	14,83	11,38	0,389	147,10	17,90	5,82	169,71	0,338	0,051
7. Van C.	21	M	173,3	26,66	10,89	0,373	158,06	16,42	5,33	153,04	0,330	0,043
8. Sch.	22	M	260,7	40,10	9,08	0,311	119,82	18,22	4,16	122,67	0,263	0,048
9. Verl.	18	M	97,0	14,92	11,11	0,380	146,22	26,39	6,22	152,88	0,319	0,061
10. Buy.	23	M	244,2	37,58	8,84	0,302	121,94	16,74	4,16	123,25	0,264	0,038
11. Fyo	31	M	119,1	18,32	9,82	0,336	140,35	24,66	5,78	154,53	0,322	0,014
12. Rut.	29	F	82,2	12,64	10,49	0,359	136,62	21,09	6,14	153,58	0,314	0,045
13. Lam.	19	F	172,3	26,50	10,19	0,349	139,98	15,38	6,18	147,54	0,306	0,043
14. Tho.	39	F	86,1	13,24	10,61	0,363	150,22	18,89	4,28	153,62	0,325	0,038
15. Pec.	29	F	65,8	10,12	11,25	0,385	159,14	22,14	5,02	168,46	0,352	0,033
16. Lav.	36	F	148,0	22,76	10,56	0,361	136,39	18,95	3,90	145,69	0,303	0,058
17. Mar.	35	F	93,9	14,44	10,61	0,363	144,16	23,76	5,74	159,64	0,330	0,033
18. S.M.B.	40	F	104,9	16,13	10,02	0,343	149,30	17,95	5,84	157,02	0,324	0,019
19. Kir.	23	M	124,0	19,07	11,03	0,377	147,31	16,00	4,59	153,99	0,320	0,057
20. Gui.	23	F	84,0	12,92	11,97	0,410	150,39	18,59	5,15	172,62	0,340	0,070
21. Cig.	38	F	140,4	21,6	10,20	0,349	148,43	18,98	6,09	155,79	0,326	0,023
22. Fil.	18	F	151,3	23,27	10,08	0,345	148,63	18,67	5,06	155,88	0,326	0,019
23. Dem.	26	M	175,0	26,92	9,94	0,340	137,14	14,09	2,73	143,10	0,296	0,044
24. Bel.	40	M	201,4	30,98	8,75	0,299	126,98	23,39	2,62	132,78	0,284	0,015
25. Lec.	36	F	103,8	15,96	11,59	0,397	158,93	18,15	3,75	178,26	0,357	0,040
26. Jam.	27	M	106,8	16,43	11,09	0,379	149,66	16,91	4,30	167,62	0,336	0,043
27. Mig.	34	F	208,7	32,10	10,26	0,351	143,72	18,95	3,63	152,76	0,317	0,034
28. Fiv.	39	F	150,4	23,13	10,86	0,372	151,28	15,29	3,28	157,19	0,325	0,048
29. Pic.	20	F	85,4	13,13	10,93	0,374	147,12	22,28	4,29	157,55	0,329	0,045
30. Bru.	22	M	179,7	27,64	9,47	0,324	133,32	14,84	5,03	143,60	0,294	0,030
31. Dem.	35	F	251,5	38,69	8,55	0,293	117,84	19,49	3,82	135,73	0,275	0,018
32. Kay.	39	M	88,3	13,58	11,35	0,388	153,72	23,64	4,52	168,13	0,348	0,040
33. V.d.A.	27	M	116,5	17,92	9,88	0,338	139,22	14,91	6,16	154,67	0,312	0,026
34. Lev.	17	F	84,0	12,92	12,00	0,410	164,01	16,80	5,44	170,57	0,353	0,057
35. Lec.	36	F	152,75	23,50	9,29	0,318	127,44	16,80	6,60	155,52	0,303	0,015
36. Des.	24	M	78,3	12,04	11,38	0,389	152,96	27,75	5,20	167,95	0,351	0,038
37. Sic.	21	M	235,0	36,15	9,29	0,318	132,42	20,91	4,56	141,32	0,297	0,021
38. Nys.	26	F	152,8	23,50	9,69	0,331	144,91	18,91	6,08	148,87	0,316	0,015
39. Stas.	22	F	94,3	14,50	10,52	0,360	137,09	18,52	6,74	157,41	0,316	0,044
40. Ter.	23	F	92,4	14,21	10,34	0,354	135,14	15,46	6,88	154,78	0,309	0,045
41. Ser.	21	F	102,4	15,75	10,75	0,368	134,52	22,24	6,24	150,86	0,311	0,057
42. Pas.	20	F	108,1	16,63	11,81	0,404	155,20	20,70	6,68	173,15	0,352	0,052
43. Ver.	20	F	100,5	15,46	10,24	0,350	136,23	17,21	4,29	153,15	0,309	0,041
44. Huy.	31	M	125,2	19,26	9,81	0,336	140,88	14,71	4,65	146,43	0,304	0,032
45. Cal.	24	M	106,3	16,35	10,81	0,370	149,51	21,46	4,86	169,01	0,342	0,028
46. Pir.	28	F	78,0	12,00	10,64	0,364	143,54	18,76	6,24	155,01	0,320	0,044
47. Rec.	25	M	95,1	14,63	11,01	0,377	142,08	16,71	6,60	158,82	0,321	0,056
48. Via.	26	M	117,5	18,07	11,75	0,402	137,02	29,68	3,60	175,91	0,364	0,038
49. Lal.	24	M	114,0	17,53	11,66	0,399	159,18	22,09	4,96	172,96	0,357	0,042
50. Evr.	32	M	288,5	44,38	9,12	0,312	130,58	17,01	4,06	139,33	0,289	0,023

TABLEAU 4.4

Composition inorganique de la sécrétion nasale prélevée chez 20 sujets normaux respirant par voie buccale au cours du prélèvement

Prélèvements réalisés en janvier

Sujets	Age	Sexe	Poids total de mucus récolté mg.	Poids par cm2 mg.	Pression osmot		Na K Ca Cl				Pr. osm. Na, K, Ca et Cl osmole	Déficit osmotique osmole	Rapport Na/K
					°/oo NaCl	osmole	microéquivalents/gramme						
1. Rod	21	M	187,0	28,76	9,06	0,310	128,33	17,40	5,23	143,29	0,292	0,018	7,37
2. Gan	19	M	216,5	33,30	8,93	0,306	120,69	20,15	4,57	139,61	0,283	0,023	5,98
3. Pur	24	F	129,5	19,92	9,20	0,315	128,21	18,48	6,69	138,02	0,288	0,027	6,93
4. Doc	29	F	83,0	12,76	9,11	0,312	121,02	19,57	6,43	130,17	0,275	0,037	6,18
5. Con	27	F	103,2	15,87	9,29	0,318	129,83	12,92	3,64	139,90	0,284	0,034	10,04
6. Hen	21	M	109,6	16,86	9,27	0,317	126,01	25,01	6,15	140,80	0,295	0,022	5,03
7. Tho	39	F	116,3	17,89	9,00	0,308	124,28	17,81	3,32	134,24	0,278	0,030	6,97
8. Ros	38	F	121,3	18,50	9,20	0,315	127,30	17,83	3,23	137,38	0,284	0,031	7,13
9. Roy	26	F	138,9	21,36	9,23	0,316	131,83	18,67	6,40	135,15	0,289	0,027	7,06
10. Cia	40	M	95,3	14,66	9,23	0,316	131,72	13,04	5,02	146,89	0,294	0,022	10,10
11. Jam	26	M	189,5	29,15	9,18	0,314	131,87	16,64	4,25	142,18 140,91*	0,292	0,022	7,92
12. Lec	36	F	193,8	29,82	8,72	0,298	130,86	12,27	5,72	140,14 142,44*	0,286	0,012	10,66
13. Sam	24	M	87,4	13,44	9,31	0,319	131,08	17,07	4,02	145,29 148,16*	0,297	0,022	7,67
14. Pur	21	F	119,1	18,23	9,03	0,309	124,75	14,45	5,40	139,85 145,87*	0,281	0,029	8,63
15. Meg	33	F	159,4	24,52	9,02	0,309	129,72	18,11	6,17	142,16 143,52*	0,293	0,016	7,16
16. Dec	28	F	151,8	23,55	8,99	0,308	129,89	18,73	4,53	135,04 133,19*	0,286	0,022	6,93
17. Bou	25	F	115,9	17,83	9,03	0,309	125,25	19,67	5,25	140,92 143,81*	0,288	0,020	6,36
18. Con	32	F	142,0	21,84	8,97	0,307	126,64	18,13	5,06	141,29 144,76*	0,288	0,019	6,98
19. Jock	33	F	166,6	25,63	9,16	0,313	132,72	19,52	3,32	139,55 136,50*	0,293	0,020	6,79
20. The	31	M	122,7	18,87	9,00	0,308	127,17	16,67	6,08	140,32 145,23*	0,297	0,021	7,62
Valeurs moyennes :				21,13	9,09	0,311	127,95	17,60	5,02	139,60	0,287	0,024	

N.B. Les concentrations en Cl marquées d'un astérisque ont été déterminées par la méthode colorimétrique

TABLEAU 4.5

**Composition inorganique de la sécrétion nasale prélevée chez 20 sujets normaux
respirant par voie buccale au cours du prélèvement**

Prélèvements réalisés en juillet

Sujets	Age	Sexe	Poids total mucus recolté mg.	Poids par cm ² mg.	Pression osm		Na K Ca Cl				Pres. osmot. Na, K, Ca et Cl osmole	Déficit osmot. osmole	Rapport Na/K
					o/oo NaCl	osmole	microéquivalents/gramme						
1. Bud	20	M	158,6	25,37	9,26	0,317	131,11	12,77	4,90	135,28	0,281	0,035	10,26
2. Vett	30	M	154,6	24,73	9,10	0,311	123,92	24,07	3,71	132,74	0,284	0,026	5,14
3. Pic	40	M	80,4	12,86	9,54	0,326	134,03	14,07	6,55	141,47	0,293	0,033	9,52
4. Bur	36	M	89,8	14,36	9,53	0,326	135,92	19,17	5,27	138,80	0,297	0,029	7,09
5. Pir	30	F	178,1	28,49	8,96	0,307	127,33	17,46	4,28	141,66	0,289	0,018	7,29
6. Kap	44	M	147,8	23,64	9,31	0,318	128,97	16,73	4,26	140,37	0,288	0,030	7,70
7. Bur	20	M	169,3	27,08	8,87	0,304	125,05	17,76	4,78	132,78	0,278	0,026	7,04
8. Mil	30	M	129,3	20,68	9,32	0,319	125,15	21,06	4,38	142,05	0,290	0,029	5,94
9. Gio	18	M	146,6	22,55	8,88	0,304	122,65	19,98	3,51	137,12	0,282	0,022	6,13
10. Thio	44	M	94,6	14,55	9,12	0,312	130,30	13,69	5,01	141,17	0,288	0,024	9,51
11. Lin E	18	M	122,4	18,83	9,16	0,316	123,70	17,74	5,23	130,93	0,217	0,039	6,97
12. Mach	34	F	121,5	19,44	9,14	0,313	130,58	12,29	3,25	141,32	0,286	0,027	10,64
13. Lam	47	M	131,4	21,02	9,02	0,309	125,92	20,76	4,54	131,28	0,280	0,029	6,06
14. Ang.	19	F	84,5	13,52	9,24	0,316	126,49	18,41	4,09	148,32	0,297	0,019	6,87
15. Sev	44	F	95,0	14,61	9,31	0,318	121,26	16,93	5,28	148,99	0,290	0,028	7,16
16. Moo	38	F	69,2	10,64	9,41	0,321	129,81	14,35	3,98	135,71	0,282	0,039	9,04
17. Mon	41	M	90,5	13,92	9,19	0,314	130,84	16,86	6,77	129,74	0,281	0,033	7,76
18. Ber	21	M	145,6	22,40	9,05	0,310	121,71	13,35	4,71	134,76	0,272	0,038	9,11
19. Mor	33	M	142,8	21,96	9,30	0,318	126,38	19,35	4,39	138,46	0,288	0,030	6,53
20. An	19	F	102,4	15,75	9,44	0,323	128,05	13,13	5,81	139,45	0,284	0,039	9,75
Valeurs moyennes				19,32	9,20	0,315	127,45	16,99	4,74	138,04	0,286	0,029	

TABLEAU 4.11

Concentrations en mucine dans le mucus récolté dans chaque fosse nasale séparément chez 26 sujets normaux au cours des mois de février et mars. Chez les sujets qui présentent un cycle vasomoteur nettement apparent, la fosse nasale où la muqueuse est turgescente est désignée par une ou deux croix suivant l'intensité de la réaction vasomotrice.

Sujets	Age	Sexe	Cavité nasale droite			Cycle vasomoteur physiologique		Cavité nasale gauche		
			Poids total mucus récolté mg	Poids mucus récolté par cm ² mg	Mucine unité D.O./100 mg mucus	Etat de turgescence de la muqueuse.		Poids total mucus récolté mg	Poids mucus récolté par cm ² mg	Mucine unité D.O./100 mg mucus
						Droite	Gauche			
1. Gen. R.	32	M	97,3	29,9	0,864	++		74,4	22,8	0,436
2. Ren. M.	40	M	120,3	37,0	0,116		++	190,5	58,6	0,228
3. Bea. C.	21	F	159,3	49,0	0,225			135,1	41,5	0,079
4. Wor. M.F.	28	F	158,2	48,6	0,398	+		93,2	28,6	0,572
5. Del. J.	20	F	47,6	14,6	1,818		+	63,6	19,5	1,676
6. Alb. E.	27	F	79,2	24,3	0,820			52,4	16,2	1,679
7. Bon. C.	19	F	41,1	12,6	3,009			53,2	16,3	1,960
8. Pur. G.	23	F	65,1	20,0	0,849	+		47,7	14,6	3,185
9. Lem. M.	33	F	80,6	24,8	0,858			86,4	26,8	0,600
10. Dog. M.	25	M	77,1	23,7	0,797		++	126,4	38,8	0,454
11. Pir. A.	39	F	93,4	28,7	0,451	+		69,8	18,4	1,173
12. Del. C.	18	F	75,0	23,0	1,147			84,3	25,9	0,888
13. Hum. Z.	27	F	32,7	10,0	3,537			41,6	12,8	1,527
14. Lev. M.	24	M	76,1	23,4	0,410			54,3	16,7	0,660
15. Bex. G.	24	M	78,0	24,0	0,490			91,8	28,2	0,333
16. Mel. J.	23	M	76,0	23,3	0,552	+		46,5	14,3	1,530
17. Alb. A.	24	M	69,5	21,3	0,831			61,7	18,9	0,792
18. Bok. S.	32	F	42,8	13,1	1,949			45,4	13,9	2,486
19. Dis. A.	33	M	85,5	26,3	0,780			66,4	20,4	1,654
20. Lap. M.	16	F	43,7	13,4	1,361		++	65,6	20,1	1,852
21. Dan. A.	16	F	86,0	26,4	1,111			66,2	20,3	0,990
22. Lah. D.	35	M	46,5	14,3	2,002			49,6	15,2	2,116
23. Lap. E.	24	M	47,1	14,4	0,844	++		38,2	11,7	1,739
24. Kua. B.	25	M	38,0	11,7	2,937		++	100,6	30,9	0,438
25. Huy. J-M.	25	M	82,8	25,4	0,657	++		50,6	15,5	2,538
26. Rob. Z.	32	F	46,5	14,3	2,752			37,9	11,6	3,173

La différence moyenne entre les poids de mucus prélevé par cm² de muqueuse dans les deux cavités nasales des sujets dont le cycle vasomoteur n'est pas apparent est de 3,83 mg ($\sigma = 2,8$). Chez les sujets dont le cycle vasomoteur est apparent, cette différence est de 11 mg ($\sigma = 6,4$). L'application du test de Student permet de conclure que l'écart entre ces deux valeurs est significatif ($t = 3,742$) ; la probabilité à l'équivalence des deux valeurs est inférieure à 0,001.

TABLEAU 4.12

Concentrations en mucine et en protéines mesurées dans des échantillons prélevés l'un à la suite de l'autre chez 36 sujets normaux au cours des mois de juillet et août.

Sujets	Age	Sexe	Poids total mucus recueilli par cm ² de muqueuse mg	Poids mucus recueilli par cm ² de muqueuse mg	Concentration en mucine exprimée en unités D.O/100mg de mucus	Concentration en protéines mg/gr. de mucus
1. Pir.M.	30	F	100,8 178,1	16,12 28,49	0,475	8,26
2. L.Mong.M	24	M	175,4 261,1	28,06 41,77	0,215	6,01
3. Koh.M.	44	M	78,5 147,8	12,56 23,64	1,415	14,72
4. Bur.A.	20	M	169,2 169,3	27,07 27,08	0,299	10,80
5. Pav.M.	13	F	164,8 246,5	26,36 39,44	0,425	4,96
6. Mil.V.	30	M	174,6 129,3	27,93 20,68	0,425	13,13
7. Gio.M.	18	M	132,8 146,6	20,43 22,45	1,279	11,80
8. Thi.E.	44	M	213,0 94,6	32,7 14,55	0,386	19,06
9. Zin. E.	18	M	107,8 122,4	16,58 18,83	1,448	17,81
10. Moch.J.	34	F	126,5 134,7	19,44 21,55	1,150	12,59
11. Lam.E.	47	M	131,4 171,2	21,02 27,39	0,640	9,92
12. Ang. AM.	19	F	84,5 85,6	13,52 13,69	2,660	27,38
13. Sev.G.	44	F	90,4 95,0	13,90 14,61	1,315	19,71
14. Mon.R.	41	M	111,2 90,5	17,10 13,92	0,749	19,02
15. Bud.A.	20	M	134,7 158,6	21,55 25,37	0,845	10,26
16. V.Ett.C.	30	M	135,9 154,6	21,74 24,73	0,501	12,10
17. Pic.E.	40	M	72,0 80,4	11,52 12,86	1,640	40,35
18. Bur.G.	36	M	100,8 89,8	16,12 14,36	2,572	24,20

TABLEAU 4.12 (suite)

Sujets	Age	Sexe	Poids total mucus recueilli mg	Poids mucus recueilli par cm ² de muqueuse mg	Concentration en mucine exprimée en unités D.O/100mg de mucus	Concentration en protéines mg/gr de mucus
19. L.Moo.M.	24	M	144,5 284,1	23,12 45,45	1,158	6,44
20. Ber.Z.	21	M	111,7 145,6	17,18 22,40	1,313	12,93
21. Mor.C.	33	F	126,2 142,8	19,41 21,96	0,812	11,57
22. An.J.	19	F	61,1 102,4	9,40 15,75	4,014	33,31
23. Max.G.	27	F	186,9 195,3	28,75 30,04	0,370	7,14
24. Moo.C.	38	F	75,7 69,2	11,64 10,64	1,952	26,18
25. Ura	40	F	76,8 90,8	11,81 13,96	1,150	15,09
26. Far.J.	19	M	206,3 223,8	31,73 34,43	0,485	6,94
27. Bud.E.	21	M	118,3 175,2	18,20 26,95	1,049	12,47
28. Wey.S.	40	M	116,4 105,4	17,90 16,21	0,699	31,32
29. Reg.R.	38	M	190,4 298,7	29,29 45,95	0,200	7,42
30. Law.E	48	F	121,7 147,1	18,72 22,63	1,106	17,59
31. Man.J.	35	M	135,8 163,4	20,89 25,13	0,614	9,18
32. Gof.M.	30	M	77,1 90,3	11,86 13,89	2,415	39,11
33. Bud.T.	21	M	73,3 146,5	11,27 22,53	1,581	25,49
34. Jad.A.	39	M	117,8 85,7	18,12 13,18	2,458	28,89
35. Brab.K.	26	M	137,8 102,5	21,20 15,76	1,205	14,44
36. Bed.M.	27	M	113,1 103,6	17,40 15,93	0,959	16,89

TABLEAU 4.13

**Concentrations en acides aminés et protéines du mucus nasal
prélevé chez 20 sujets normaux au cours du mois de novembre**

Sujets	Poids total de mucus récolté mg	Poids de mucus par cm2 de muqueuse mg	Acides aminés uM de glycocolle par gr de mucus	Protéines	
				Méthode de Folin	Méthode au réactif du biuret
				mg par gr de mucus	
A. Le mucus est mis en solution par malaxage du papier col- lecteur.					
1.	79,2	12,18	13,89	20,99	19,84
2.	80,3	12,35	5,68	16,64	18,82
3.	86,5	13,30	13,58	17,20	21,19
4.	93,4	14,36	8,44	17,73	14,41
5.	124,4	19,19	5,93	8,53	9,54
6.	128,0	19,69	4,79	14,69	11,27
7.	129,9	19,98	6,48	9,18	8,75
8.	169,0	26,00	4,12	6,52	5,88
9.	219,5	33,76	8,82	6,87	5,11
10.	245,0	37,69	4,42	6,13	7,13
B. Le mucus est mis en solution par broyage du papier col- lecteur.					
1.	102,3	15,73	8,37	13,61	15,05
2.	135,5	20,84	7,40	7,19	9,97
3.	142,2	21,87	5,66	9,83	8,60
4.	155,5	23,92	13,02	5,30	6,28
5.	167,2	25,72	6,86	7,41	9,30
6.	178,6	23,47	6,12	7,12	9,71
7.	207,1	31,84	5,34	7,95	6,45
8.	220,1	33,86	7,51	8,01	7,29
9.	256,1	39,40	5,51	5,69	4,78
10.	269,4	41,44	6,86	7,41	8,07

TABLEAU 4.14

**Mesure du poids sec du mucus nasal recueilli chez 30 sujets
normaux**

SUJETS			Poids Frais total de mucus re cueilli mg.	Poids frais de mucus recueilli par cm2 de muqueuse mg.	Poids sec total mg.	Poids sec ex- primé en % du poids frais
Nom	Age	Sexe				
1. All. J.	18	M	135,9	20,90	3,7	2,72
2. Marc. J.	22	F	85,0	13,07	3,1	3,64
3. Gin. F.	29	M	92,7	14,26	2,9	3,12
4. Mat. M.	34	M	99,0	15,23	3,8	3,83
5. Del. J.	16	M	144,0	22,24	2,9	2,00
6. Acc. B.	33	M	131,4	20,21	2,5	1,90
7. Bra. F.	31	F	103,6	15,93	2,4	2,31
8. Ling. E.	25	M	107,6	16,55	2,5	2,32
9. Fag. A.	20	M	113,6	17,47	3,2	2,81
10. Apr. M.	21	F	108,0	16,61	3,3	3,05
11. Sta. B.	32	F	105,8	16,27	2,7	2,55
12. Str. J.	20	M	145,2	22,33	3,1	2,13
13. Hai. E.	30	F	196,0	30,16	2,0	1,05
14. Bec. D.	36	F	204,2	31,42	1,9	0,93
15. Bos. J.	27	M	126,1	19,40	2,0	1,58
16. Gis. C.	43	M	138,6	21,32	2,9	2,09
17. Han. L.	29	M	137,0	21,07	2,5	1,82
18. Bra. F.	37	M	78,0	12,00	3,5	4,48
19. Nel. J.	30	F	182,9	28,14	2,3	1,25
20. Van G.A.	22	M	179,4	27,61	2,2	1,22
21. Hey. V.	27	M	189,8	29,20	1,9	1,00
22. Web. V.	40	M	143,2	22,03	3,3	2,30
23. Vis. R.	31	M	140,0	21,53	3,2	2,28
24. Hao. A.	33	M	142,7	21,95	3,3	2,31
25. Wil. F.	28	M	114,1	17,55	3,2	2,80
26. Cha. J.	17	F	161,6	24,86	2,3	1,42
27. Ali. C.	19	M	130,8	20,12	3,4	2,59
28. Van D.J.	19	M	147,0	22,61	2,6	1,47
29. Def. M.	32	M	167,7	25,80	3,2	1,90
30. Ban .M.	21	M	93,4	14,36	3,9	4,17

TABLEAU 5.1

Modifications de la composition chimique du mucus nasal à la suite d'une pulvérisation locale d'une solution d'acétylcholine à 2 ‰

Sujets	Age	Sexe	Prélèvements avant acétylcholine après	Poids total de mucus recolté	Poids par cm2	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Déficit osmot.	Protéines	Mucine
				mg.	mg	°/°o NaCl	osmole	microéquivalents/gramme				osmole	mg/gr	100 mg.
1.Hon.HG	25	M	I	148,8	22,89									
			II	215,1	33,09	8,42	0,288	118,12	14,04	3,43	137,14	0,016	7,64	0,683
			III	187,3	28,81									0,482
			IV	169,2	26,03	8,72	0,298	122,88	17,77	3,75	138,18	0,018	7,73	
2.Hon.JC	21	M	I	138,5	21,30									0,753
			II	119,5	18,38	8,96	0,307	128,89	18,15	2,48	135,91	0,023	9,98	
			III	325,6	50,09									0,232
			IV	230,3	35,43	8,29	0,284	111,12	19,20	2,34	127,27	0,035	7,39	
3.Nar.M.	28	M	I	85,5	13,15									1,879
			II	107,7	16,56	9,13	0,312	129,07	12,94	2,34	140,61	0,028	11,80	
			III	188,8	29,04									0,390
			IV	159,1	24,47	8,72	0,298	127,74	14,18	2,16	141,39	0,014	6,54	
4.Gof.M.	30	M	I	77,1	11,86	9,83	0,336	127,57	14,08	5,14	145,58	0,046	39,11	
			II	90,3	13,89									2,415
			III	189,2	29,10	9,25	0,316	127,84	14,11	4,82	139,27	0,032	9,53	
			IV	199,6	30,70									0,421
5.Bud.E	21	M	I	73,3	11,27	9,19	0,314	120,71	16,28	6,18	141,28	0,033	25,49	
			II	146,5	22,53									1,581
			III	204,3	31,43	8,08	0,276	111,37	16,34	5,09	128,60	0,019	9,02	
			IV	225,3	34,66									0,370
6.Bud.M.	27	M	I	113,1	17,40	9,10	0,311	124,54	16,97	4,92	133,54	0,034	16,89	
			II	103,6	15,93									0,959
			III	309,1	47,55	8,18	0,280	106,65	24,39	2,89	118,09	0,029	7,57	
			IV	230,5	35,46									0,364
Valeurs moyennes avant acétylcholine (m)				118,25	18,19	9,10	0,311	124,18	15,41	4,08	139,01	0,030	18,48	1,378
Valeurs moyennes après acétylcholine (m')				218,19	33,56	8,69	0,292	117,93	17,66	3,65	132,13	0,024	7,96	0,376
Différence entre les valeurs moyennes exprimées en %				+84,5			-6,1	-5,5	+14,6	-10,5	-4,9	-20	-56,9	-72,7
Calcul statistique : $t = \frac{d}{s} \sqrt{n}$				4,056			2,814	1,985	2,817	1,952	2,805	1,375	3,092	3,525
Probabilité P				P < 0,01			P < 0,05	P > 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P < 0,05	P > 0,15	P < 0,02	P < 0,02

TABLEAU 5.2

Modifications de la composition chimique du mucus nasal à la suite d'une administration de pilocarpine par voie sous-cutanée

Sujets	Age	Sexe	Prélèvements avant pilocarpine après	Poids total mucus récolté	Poids par cm2	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Déficit osmot.	Protéines	Mucine unités D.O/100 mg
						o/oo NaCl	osmole							
1.Budr.A	20	M	I	134,7	21,55	9,26	0,317	131,11	12,77	2,90	135,28	0,036	10,26	0,845
			II _{10 mg}	158,6	25,37									
			III	237,8	38,04									
			IV	297,7	47,64									
2.U.Ett C	30	M	I	135,9	21,74	9,10	0,311	123,92	24,07	3,71	132,74	0,028	12,10	0,501
			II _{10 mg}	154,6	24,73									
			III	331,2	52,99									
			IV	271,8	43,88									
3.Pic.E	40	M	I	72,0	11,52	9,54	0,326	134,03	14,07	6,55	141,47	0,033	40,35	1,640
			II _{10 mg}	80,4	12,86									
			III	182,5	29,20									
			IV	150,7	24,11									
4.Bur.G	36	M	I	100,8	16,12	9,53	0,326	135,92	19,17	5,27	138,80	0,029	24,20	0,572
			II _{10 mg}	89,8	14,36									
			III	313,7	50,19									
			IV	175,5	28,08									
5.L.Mou M	24	M	I	144,5	23,12	8,81	0,301	113,39	21,06	2,56	138,47	0,027	6,44	1,158
			II _{10 mg}	284,1	45,45									
			III	310,5	49,68									
			IV	283,0	45,28									
6.Bel.J	41	M	I	91,2	14,03	9,41	0,322	129,17	18,47	5,12	142,56	0,030	29,14	1,214
			II _{10 mg}	87,8	13,50									
			III	203,4	31,29									
			IV	250,9	38,60									
Valeurs moyennes avant pilocarpine (m)				127,8	19,66	9,27	0,317	127,92	18,26	4,35	138,18	0,030	20,41	0,988
Valeurs moyennes après pilocarpine (m)				250,7	38,57	8,84	0,303	119,76	21,22	2,70	138,34	0,022	6,72	0,123
Différence entre les valeurs moyennes exprimées en %				+96,1		- 4,4	- 6,3	+16,1	-35,6	0	-26,6	-67,0	-87,5	
Calcul statistique: $t = \frac{\bar{a}}{s} \cdot \sqrt{n}$				9,880		4,073	3,263	5,355	2,887		5,025	2,827	5,547	
Probabilité P				P < 0,001		P < 0,01	P < 0,02	P < 0,005	P < 0,05		P < 0,005	P < 0,05	P < 0,005	

TABLEAU 5.3

**Modifications de la composition chimique du mucus nasal à la suite d'une administration
de prostigmine par voie sous-cutanée**

Sujets	Age	Sexe	Prélèvements avant prostigmine après	Poids total mucus récol- té	Poids par cm2	Pression os- motique		Na	K	Ca	Cl	Déficit osmot.	Pro- téine	Mucine unités D.O./ 100 mg	
						°/oo NaCl	osmole								microéquivalents/gramme
1. Moc. J.	34	F	I II ₁ mg III IV	121,5 134,7 288,5 293,5	19,44 21,55 46,16 48,11	9,14 8,65	0,313 0,296	130,58 108,42	12,29 24,18	3,25 2,74	141,32 122,47	0,027 0,030	12,59 4,13	1,150 0,126	
2. Lam. E.	47	F	I II ₁ mg III IV	131,4 171,2 292,8 264,3	21,02 27,39 46,84 44,04	9,02 8,21	0,309 0,281	125,92 106,59	20,76 24,04	4,54 2,92	131,28 121,59	0,022 0,027	9,92 5,67	0,640 0,215	
3. Ang. AM	19	F	I II ₁ mg III IV	84,5 85,6 154,2 166,2	13,52 13,69 24,67 26,59	9,24 8,85	0,316 0,303	126,49 124,95	18,41 22,04	8,09 4,09	148,32 138,05	0,019 0,016	27,38 9,81	2,660 0,915	
4. Sev. G	44	F	I II ₁ mg III IV	90,4 95,0 224,8 206,0	13,90 14,61 34,58 31,60	9,31 7,76	0,318 0,266	121,26 113,58	16,93 19,17	5,28 2,56	148,99 117,18	0,028 0,015	19,71 6,29	1,315 0,114	
5. Mon. R	41	F	I II ₁ mg III IV	111,2 90,5 213,0 198,2	17,10 13,92 32,76 30,49	9,19 7,81	0,314 0,267	130,84 112,35	16,86 21,24	6,77 2,95	129,74 116,18	0,033 0,016	19,02 5,74	0,749 0,199	
6. Moo. C	38	F	I II ₁ mg III IV	75,7 69,2 175,0 129,3	11,64 10,64 26,92 19,89	9,41 8,45	0,321 0,290	129,81 119,10	14,35 15,09	3,98 2,14	135,71 132,27	0,039 0,022	26,18 9,68	1,952 0,214	
7. Vas. P	18	M	I II ₁ mg III IV	125,2 104,7 286,2 300,7	19,26 16,10 44,03 46,20	9,09 8,26	0,311 0,283	126,46 115,20	17,91 19,89	5,12 3,05	137,40 126,18	0,027 0,020	19,51 7,12	1,025 0,312	
8. Mel. E.	34	M	I II ₁ mg III IV	91,8 104,9 235,6 296,4	14,12 16,13 36,24 45,60	9,49 8,23	0,324 0,282	129,29 112,14	17,14 17,09	4,67 3,17	145,10 131,53	0,030 0,020	24,50 6,42	1,252 0,242	
9. Cat. M.	22	F	I II ₁ mg III IV	140,2 104,6 250,3 199,6	21,56 16,09 38,50 30,70	8,94 7,82	0,306 0,267	121,60 109,71	15,78 19,16	3,89 3,40	139,99 120,05	0,027 0,016	15,05 5,78	1,747 0,153	
10. Bud. E	21	M	I II ₁ mg III IV	160,1 135,8 214,8 264,5	24,63 20,89 33,04 40,69	9,56 8,86	0,327 0,303	130,30 112,27	18,21 21,09	3,89 4,09	142,61 129,36	0,034 0,038	8,92 5,75	0,480 0,217	
Valeurs moyennes avant prostigmine (m)				111,4	17,36	9,23	0,316	127,25	16,86	4,94	140,04	0,028	18,27	1,297	
Valeurs moyennes après prostigmine (m')				232,6	36,38	8,29	0,284	113,43	20,29	3,11	125,48	0,022	6,63	0,270	
Différence entre les valeurs moyennes exprimées en% (Δ)				+108,6		-10,1		-11,5	+20,3	-37,8	-10,5	-23	-63,8	-79,2	
Calcul statistique : $t = \frac{\Delta}{s} \cdot \sqrt{n}$				10,593		7,143		5,590	3,284	4,35	4,470	2,332	7,126	5,963	
Probabilité P				P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001	P < 0,01	P < 0,005	P < 0,005	P < 0,05	P < 0,001	P < 0,001	

TABLEAU 55

Modifications de la composition chimique du mucus nasal à la suite d'une administration d'atropine par voie sous-cutanée

Sujets	Age	Sex	Prélèvements avant atropine	après	Poids total mucus récolté	Poids par cm2	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Déficit osmot.	Pro-téines	Mucine unités	
					mg	mg	°/°	NaCl	osmole	microéquivalents / gramme				osmole	mg/gr	D.O. / 100 mg
1.Pir.M	30	F	I	II	100,8	16,12	8,96	0,307	127,33	17,46	2,28	141,66	0,020	8,26	0,475	
					178,1	28,49										
					0,75											
					III	52,6										8,41
2.L.Mou	24	M	I	II	53,6	8,57	9,05	0,310	121,97	9,80	4,59	130,28	0,054	56,02	2,401	
					175,4	28,06										
					0,75	261,1										41,77
					III	80,0										12,8
3.Kop.M	44	M	I	II	113,9	18,22	9,15	0,313	128,86	9,89	3,46	132,61	0,040	24,37	1,917	
					78,5	12,56										
					0,50	147,8										23,64
					III	61,1										9,77
4.Eur.A	20	M	I	II	74,2	11,87	9,11	0,312	118,65	7,75	3,72	118,81	0,065	46,27	3,126	
					169,2	27,07										
					1,00	169,3										27,08
					III	46,7										7,47
5.Pav.M	13	F	I	II	64,0	10,20	8,80	0,301	128,14	7,56	5,15	122,07	0,041	34,45	2,174	
					164,8	26,36										
					0,60	246,5										39,44
					III	88,7										14,19
6.Mil.V	30	M	I	II	106,7	17,07	8,66	0,296	124,27	8,84	5,89	132,45	0,027	28,88	1,535	
					174,6	27,93										
					0,50	129,3										20,68
					III	122,4										19,58
7.Gio.M	18	M	I	II	123,1	19,93	9,11	0,312	127,19	12,95	6,22	141,76	0,037	23,30	0,647	
					132,8	20,43										
					1,00	146,6										22,55
					III	45,5										7,00
8.Thi.E	44	M	I	II	95,5	14,69	9,05	0,310	127,01	10,29	4,38	141,18	0,030	42,08	4,595	
					213,0	32,7										
					0,5	94,6										14,55
					III	85,4										13,13
9.Lin.E	18	M	I	II	56,8	8,73	10,98	0,376	136,25	5,79	4,82	151,73	0,080	26,57	1,635	
					107,8	16,58										
					1,00	122,4										18,83
					III	79,6										12,24
10.Mar.G	27	F	I	II	117,6	18,09	9,26	0,317	125,04	2,29	3,83	135,71	0,047	25,03	0,119	
					186,9	28,75										
					1,00	195,3										30,04
					III	81,7										12,56
Valeurs moyennes avant atropine (m)					159,7	24,56	9,06	0,310	127,08	18,29	3,64	138,16	0,024	11,36	0,674	
Valeurs moyennes après atropine (m')					83,8	12,89	9,24	0,316	126,47	8,78	4,89	134,18	0,046	35,81	2,331	
Différence entre les valeurs moyennes m et m' exprimées en %					-47,5		+1,9		-0,4	-51,9	+34,3	+2,8	+91,6	+215	+245	
Calcul statistique : $t = \frac{d}{s} \sqrt{n}$					7,307		1,746			16,677	3,131	1,323	4,025	6,406	6,742	
Probabilité P					P <		P >			P <	P <	P <	P <	P <	P <	
					0,001		0,10			0,001	0,02	0,15	0,005	0,001	0,001	

TABLEAU 5.6

Modifications de la composition chimique du mucus nasal à la suite d'une administration locale ou parentérale de noradrénaline ou d'adrénaline

Sujets	Age	Sexe	Prelevement avant noradrénaline ou adrénaline après	Poids total	Poids par cm ²	Pression osmotique	Na	K	Ca	Cl	Déficit osmot.	Pro- osmot. éines	Mucine	
				mg	mg	% osmole NaCl	microéquivalents/gramme				osmole	mg/gr	unité DO/100 mg.	
Perfusion intraveineuse de bitartrate de nor-épinéphrine (la dose injectée est exprimée en nor-épinéphrine-base)														
1. Ber. Z	21	M	I	111,7	17,18	9,05	0,310	121,71	13,35	4,71	134,76	0,038	12,93	1,313
			II	145,6	22,40									
			2 µgr/min. pdt 75 min.											
			III	140,5	21,61									
2. Mor. C	33	F	I	158,4	24,36	8,98	0,307	116,23	11,76	3,99	130,23	0,047	13,40	1,485
			II	126,2	19,41									
			1,5 µgr/min pdt. 75 min.	142,8	21,96									
			III	134,9	20,95									
3. An. J	19	F	I	181,8	27,96	9,30	0,318	125,81	16,51	4,27	133,10	0,040	8,61	0,664
			II	61,1	9,40									
			3 µgr/min. pdt 60 min.	102,4	15,75									
			III	134,9	20,95									
			I	82,4	12,67	9,61	0,329	133,76	13,47	6,06	138,42	0,040		1,877
			II	94,8	14,58									
			0,5 mgr	100,7	15,49									
			III	107,4	16,52									
Injection sous-cutanée de Chlorhydrate d'adrénaline														
4. Ura C	40	F	I	76,8	11,81	9,56	0,327	133,45	15,10	4,44	138,11	0,038	15,09	1,150
			II	90,8	13,96									
			0,5 mgr	100,7	15,49									
			III	107,4	16,52									
5. Far J	19	M	I	206,3	31,73	8,47	0,290	116,27	15,14	3,17	126,32	0,031	6,94	0,485
			II	223,8	34,43									
			0,5 mgr	206,4	31,75									
			III	213,8	32,89									
6. Bud. T	21	M	I	118,3	18,20	8,93	0,305	121,78	14,18	2,75	136,17	0,032	4,97	0,148
			II	175,2	26,95									
			0,5 mgr	175,2	26,95									
			III	74,0	11,38									
			I	147,7	22,72	9,07	0,310	130,19	15,35	3,19	137,70	0,025	11,12	1,731
			II	116,4	17,90									
			0,5 mgr	105,4	16,21									
			III	186,4	28,67									
7. Wey. S	40	M	I	141,5	21,76	8,93	0,306	121,84	14,52	5,62	139,17	0,038	13,39	0,535
			II	190,4	29,29									
			0,5 mgr	298,7	45,95									
			III	191,3	29,43									
8. Reg. R	38	M	I	282,7	43,49	7,80	0,267	110,41	18,47	2,66	115,22	0,022	6,90	0,082
			II	121,7	18,72									
			0,5 mgr	147,1	22,63									
			III	121,5	18,69									
9. Law. E	48	F	I	122,8	18,89	8,96	0,307	127,95	19,21	3,68	135,20	0,023	17,19	0,831
			II	135,8	20,89									
			0,5 mgr	163,4	25,13									
			III	121,9	18,75									
10. Man J.	35	M	I	140,7	21,64	9,11	0,312	125,17	20,70	5,94	138,14	0,025	14,16	0,930
			II	142,99	21,99									
			0,5 mgr	142,99	21,99									
			III	142,99	21,99									
Valeurs moyennes avant noradrénaline ou adrénaline				142,99	21,99	9,01	0,308	123,57	15,77	4,44	134,66	0,032	13,78	0,944
Valeurs moyennes après noradrénaline ou adrénaline				147,58	22,70	9,02	0,309	125,05	15,64	4,31	132,85	0,033	12,94	0,932
Différence entre les valeurs moyennes exprimées en % (Δ)				+ 3,2		+ 1,1		+ 1,2	- 0,8	- 2,9	- 1,3	+ 3,7	- 6	- 1,2

TABLEAU 6.5

Evolution du débit sécrétoire et de la composition chimique du mucus nasal
au cours de la crise allergique provoquée sans prémédication
puis après administration de doxergan, d'atropine ou de pantocaïne

Prélèvements	Poids total de mucus récolté en 3,5 ou 10 min mg	Débit sécré- toire mg cm ² min ⁻¹	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Pro- téins	Mucine
			o/oo NaCl	osmo- le						
mg gr ⁻¹ unités D.O./ 100 mg										
Patient n° 1 - D... Marie-Louise, 19 ans (crise allergique provoquée sans prémédication)										
I. sur muqueuse normale	168,0 (10')	2,58	9,25	0,316	126,18	15,37	5,16	135,46	8,07	
II. 5 min. après pulvéris. sol. saline témoin	123,0 (10')	1,89	9,07	0,310	125,78	15,45	6,34	134,18	9,76	
III. 5 min. après pulvéris. sol. antigénique	262,9 (3')	13,45	8,93	0,305	125,56	9,43	4,12	121,09	16,14	
IV. 10 min. " " "	312,1 (3')	15,98	7,59	0,260	111,44	9,63	4,00	106,10	14,78	
V. 25 min. " " "	234,0 (3')	11,99	8,00	0,274	110,73	10,64	4,27	118,38	9,32	
VI. 80 min. " " "	259,8 (3')	13,28	8,05	0,275	111,61	12,44	3,75	114,06	4,41	
Patient n° 2 - D... Madeleine, 23 ans (crise allergique provoquée sans prémédication)										
I. sur muqueuse normale	154,5 (10')	2,37	9,01	0,308	121,66	13,69	6,69	132,66	6,33	
II. 5 min. après pulvéris. sol. saline témoin	166,5 (10')	2,56	9,10	0,311	122,05	13,48	7,18	133,07	6,58	
III. 5 min. après pulvéris. sol. antigénique	308,1 (3')	15,65	8,27	0,283	121,69	14,37	3,11	121,55	11,13	
IV. 20 min. " " "	358,0 (3')	18,15	7,61	0,260	113,77	11,73	3,47	108,14	10,13	
V. 40 min. " " "	343,9 (3')	17,45	7,52	0,257	112,14	12,10	3,26	110,92	7,74	
VI. 90 min. " " "	232,9 (3')	11,92	8,16	0,279	116,45	10,56	4,60	119,13	5,63	
Patient n° 3 - D... Félix, 30 ans (crise allergique provoquée sans prémédication)										
I. sur muqueuse normale	192,8 (10')	2,96	9,35	0,320	131,06	14,41	5,20	141,10	5,26	
II. 20 min. après pulvéris. sol. antigénique	365,1 (3')	18,51	8,70	0,298	116,13	13,32	2,96	135,38	10,47	
III. 35 min. " " "	421,6 (3')	21,38	8,25	0,282	108,70	13,37	2,84	112,33	7,79	
IV. 70 min. " " "	307,2 (3')	15,71	8,25	0,281	112,53	11,88	2,99	121,87	5,94	
V. 105 min. " " "	315,7 (3')	16,17	8,42	0,288	111,65	12,70	3,11	118,95	5,39	
Patient n° 4 - G... Rose, 20 ans (crise allergique provoquée sans prémédication)										
I. sur muqueuse normale	125,8 (10')	1,93	9,44	0,323	131,44	16,06	6,41	143,78	13,65	
II. 5 min. après pulvéris. sol. saline témoin	104,3 (10')	1,60	9,49	0,324	131,31	16,68	6,12	145,09	12,65	
III. 5 min. après pulvéris. sol. antigénique	316,9 (3')	16,21	8,20	0,280	123,38	13,21	3,62	120,19	18,98	
IV. 10 min. " " "	325,7 (3')	16,68	7,31	0,250	115,61	11,91	3,08	101,04	13,39	
V. 30 min. " " "	325,2 (3')	16,65	7,15	0,244	114,79	12,56	3,20	104,25	6,68	
VI. 60 min. " " "	199,5 (3')	10,18	7,86	0,269	115,48	13,05	3,24	117,29	6,85	

TABLEAU 6.5 (suite)

Prélèvements	Poids total de mucus récolté en 3,5 ou 10 min	Débit sécré- toire	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Pro- téines	Mucine
	mg	mg.cm ⁻² min ⁻¹	°/oo NaCl	osmole	microéquivalents/gramme				mg.gr ⁻¹	unités D.O./ 100mg
Patient n° 5 - D...Joseph, 44 ans										
A. Crise allergique provoquée sans prémédication										
I. sur muqueuse normale	138,3 (10')	2,12	9,45	0,323	131,43	15,92	5,61	147,68	11,60	
II. 5 min.après pulvéris.sol. saline témoin	145,3 (10')	2,23	9,35	0,320	133,18	16,05	5,40	145,21	11,75	
III. 5 min.après pulvéris.sol. antigénique	657,9 (3')	33,39	8,59	0,294	118,00	10,43	4,03	123,14	23,86	
IV.10 min. " " "	607,7 (3')	30,82	7,88	0,269	118,42	12,48	4,13	116,18	18,37	
V.25 min. " " "	401,2 (3')	20,54	7,67	0,262	119,32	11,23	4,73	122,06	15,00	
VI.80 min. " " "	348,1 (3')	17,81	7,98	0,273	118,88	12,64	4,58	124,63	8,71	
B.Crise allergique provoquée après une injection sous-cutanée de 0,5 mgr d'atropine										
I. 5 min.après pulvéris.sol. saline témoin(avant atropine)	(1) 68,7 (10') dr. 34,5 g. 34,2	1,05 1,06	9,57	0,327	133,55	15,63	4,73	145,84	20,06	1,572
II. 5 min.après pulvéris.sol. saline témoin et 45 min. après atropine	41,3 (10') dr. 26,0 g. 15,3	0,63 0,80	9,23	0,316	123,52	8,69	5,97	144,92	45,45	5,242
III. 5 min.après pulvéris.sol. antigénique et 60 min. après atropine	376,7 (3') dr. 158,3 g. 218,4	19,28 16,21	8,94	0,306	131,18	6,08	3,94	125,49	22,18	2,053
IV.15 min.après pulvéris.sol. antigénique	238,3 dr. 121,4 g. 117,4	12,22 12,42	8,18	0,280	130,55	5,84	3,65	120,22	24,81	1,713
V.30 min.après pulvéris.sol. antigénique	227,2 (3') dr. 111,0 g. 116,2	11,62 11,32	8,26	0,282	133,46	6,23	3,43	120,29	25,85	0,730
VI.60 min.après pulvéris.sol. antigénique	170,8 (5')	5,25	8,21	0,281	134,46	6,73	3,14	122,82	21,29	
C. Crise allergique provoquée après une injection intra-muscul. de 50 mgr. de doxergan										
I. 5 min.après pulvéris.sol. saline témoin avant doxergan	121,9 (10') dr. 60,4 g. 61,5	1,87 1,85	9,27	0,317	127,40	16,91	4,90	140,71	12,95	0,954
II. 5 min.après pulvéris. saline témoin et 45 min. après doxergan	116,1 (10') dr. 56,4 g. 59,7	1,78 1,73	9,20	0,315	126,55	15,53	5,12	137,64	16,46	1,107
III. 5 min.après pulvéris.sol. antigénique et 60 min. après doxergan	389,6 (5') dr. 211,6 g. 179,0	11,98 13,00	8,80	0,301	122,71	13,14	4,46	128,16	12,84	0,918
IV.15 min.après pulvéris.sol. antigénique	364,7 (5') dr. 169,1 g. 195,6	11,22 10,40	8,10	0,276	118,65	11,43	4,19	121,00	13,16	0,785
V.30 min. après pulvéris.sol.	253,9 (5') dr. 147,2 g. 106,7	7,80 9,04	8,09	0,276	119,71	12,14	4,37	130,41	10,60	0,926
VI.60 min.après pulvéris.sol.	294,3 (10') dr. 146,6 g. 147,7	4,52 4,51	8,49	0,290	124,65	13,94	4,60	135,18	9,84	0,646

(1) dr. prélèvement réalisé dans la fosse nasale droite
g. prélèvement réalisé dans la fosse nasale gauche

TABLEAU 6.5 (suite)

Prélèvements	Poids total de mucus récolté en 3,5 ou 10 min	Debit secré- toire	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Pro- téines	Mucine
	mg	mg.cm ⁻¹ mn	g/100 NaCl	osmole	microéquivalents/gramme				mg.g ⁻¹	unités D.O/ 100 mg
Patient n° 6 - S... Marie-Louise, 34 ans										
A. Crise allergique provoquée sans prémédication										
I. 5 min.après pulvéris.sol. saline témoin	222,5 (10')	3,42	8,88	0,304	127,74	13,03	5,15	139,22	8,74	
II. 5 min.après pulvéris.sol. antigénique	483,3 (3')	24,74	8,52	0,291	119,22	8,93	3,81	124,14	27,81	
III. 15 min. " " "	281,6 (3')	14,41	7,65	0,262	111,65	9,43	2,66	115,77	19,67	
IV. 25 min. " " "	251,2 (3')	12,85	8,05	0,275	117,84	8,77	3,47	119,99	18,62	
V. 45 min. " " "	203,2 (3')	10,38	8,23	0,282	119,53	10,78	3,02	127,02	11,94	
VI. 60 min. " " "	168,9 (3')	8,54	8,60	0,294	128,31	11,81	3,68	136,12	12,21	
B. Crise allergique provoquée après une injection intra-musculaire de 50 mgr de doxergan										
I. 5 min.après pulvéris.sol. saline témoin et 45 min après doxergan	175,9 (10') dr. 90,5 g. 85,4	2,70 2,78	8,89	0,305	132,81	13,53	5,53	144,61	9,59	0,559
II. 5 min.après pulvéris.sol. antigénique et 60 min.	376,0 (10') g. 177,5	5,78 3,55	8,59	0,294	133,13	12,68	4,68	135,89	15,59	1,194
III. 25 min.après pulvéris.sol. antigénique	231,2 (10') dr. 121,7 g. 109,5	3,55 3,74	8,62	0,295	130,55	12,03	3,78	136,42	10,16	0,628
IV. 65 min.après pulvéris.sol. antigénique	197,2 (10') dr. 114,1 g. 83,1	3,03 3,51	8,71	0,298	126,00	13,56	3,95	139,51	8,30	0,443
C. Crise allergique provoquée après pulvérisation locale de pantocaine à 0,5%										
I. 5 min.après pulvéris.sol. saline témoin	159,7 (10')	2,45	9,05	0,309	129,47	15,79	5,46	140,13	10,81	
II. 5 min.après pulvéris.sol. de chl. de pantocaine 0,5%	121,1 (10')	1,86	9,15	0,313	127,19	10,07	5,10	137,28	15,60	
III. 5 min.après pulvéris.sol. antigénique	374,5 (3')	19,204	7,80	0,266	113,61	8,24	3,17	120,09	30,16	
IV. 15 min.après pulvéris.sol.	260,7 (3')	13,36	8,00	0,274	112,29	7,13	3,52	121,55	16,92	
V. 30 min.après pulvéris.sol. antigénique	240,0 (5')	7,38	8,27	0,283	121,84	7,60	4,01	122,43	17,21	
VI. 60 min.après pulvéris.sol. antigénique	211,9 (5')	6,52	8,54	0,292	123,09	8,97	3,87	137,71	12,00	

TABLEAU 6.5 (suite)

Prélèvements	Poids total de mucus récolté en 3,5 ou 10 min	Débit sécré- toire	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Pro- téines	Mucine
	mg	mg.cm ⁻² min ⁻¹	°/oo NaCl	osmole	microéquivalents/gramme				mg.gr ⁻¹	unités D.O./ 100 mg
Patient n° 7 - C... Gustave, 33 ans										
A. Crise allergique provoquée sans prémédication										
I. 5 min.après pulv. sol. saline témoin	136,3 (10')	2,09	8,69	0,307	131,81	12,94	6,66	145,30	23,37	
II. 5 min.après pulv.sol. antigénique	320,0 (3')	16,38	7,76	0,265	116,99	9,80	3,49	128,54	17,47	
III. 15 min. " " "	418,2 (3')	21,41	7,60	0,260	115,23	9,02	2,35	115,32	18,03	
IV. 30 min. " " "	337,9 (3')	17,28	7,76	0,265	116,42	10,95	3,01	118,95	7,59	
V. 40 min. " " "	346,4 (3')	17,71	7,39	0,253	109,46	9,10	3,24	116,03	11,00	
VI. 60 min. " " "	282,0 (3')	14,28	7,69	0,263	113,34	11,67	2,49	110,45	5,30	
B. Crise allergique provoquée après une injection intra-musculaire de 50 mgr. de doxergan										
I. 5 min.après pulv. sol. saline témoin(avant doxergan)	137,0 (10') dr. 75,6 g. 61,4	2,10 2,32	9,23	0,316	125,22	13,33	6,16	138,11	10,40 0,605	
II. 5 min.après pulv. sol. saline témoin et 45 min.après doxergan	143,7 (10') dr. 94,2 g. 39,5	2,21 2,89	9,10	0,311	129,89	13,56	7,31	140,70	6,05 1,710	
III. 15 min.après pulv. sol. antigénique et 60 min. après doxergan	409,4 (10') dr.177,5 g. 231,9	6,29 5,46	8,21	0,281	118,58	7,50	3,75	123,09	19,36 0,568	
IV. 20 min.après pulv. sol. antigénique	309,0 (10') dr.181,2 g. 127,8	4,75 5,57	7,99	0,273	122,97	9,41	3,69	120,07	13,15 0,317	
V. 40 min.après pulv. sol. antigénique	251,4 dr.131,2 g. 120,2	3,86 4,03	8,19	0,280	123,19	10,11	4,30	127,52	10,10	
VI. 60 min.après pulv. sol. antigénique	178,9 dr. 68,6 g. 110,3	2,75 2,11	9,19	0,314	119,45	9,29	4,21	134,46	13,10 0,312	
C. Crise allergique provoquée après une injection sous-cutanée de 0,5 mgr. atropine										
I. 5 min.après pulv. sol. saline témoin (avant atropine)	289,3 (10') dr.181,6 g. 107,7	4,45 5,58	8,16	0,279	118,03	12,72	4,80	130,68	9,16 1,542	
II. 5 min.après pulv. sol. saline téoin et 45 min	87,4 (10') dr. 27,2 g. 60,2	1,34 0,83	9,38	0,321	139,40	6,79	6,20	138,65	51,00 5,142	
III. 5 min.après pulv. sol. antigénique et 60 min. après atropine	179,9 (5') dr. 92,9 g. 87,0	5,52 5,70	8,90	0,304	140,87	6,28	3,75	115,66	44,45 5,185	
IV. 20 min.après pulv. sol. antigénique	160,8 (5') dr. 85,6 g. 75,2	4,94 5,26	8,55	0,292	137,38	5,26	3,43	112,33	42,33 4,089	
V. 40 min.après pulv. sol. antigénique	173,7 (5') dr. 89,9 g. 83,8	5,34 5,52	8,32	0,285	136,21	5,94	3,71	109,74	41,18 4,215	
VI. 60 min.après pulv. sol. antigénique	138,0 (10') dr. 83,5 g. 54,5	2,12 2,56	8,71	0,298	133,74	6,26	3,32	121,65	42,04 3,908	
D. Crise allergique provoquée après une pulvérisation locale de pantocaïne										
I. 5 min.après pulv. sol. saline témoin (avant pantocaïne)	132,8 (10') dr. 67,3 g. 65,5	2,04	9,07	0,310	135,63	13,55	5,87	141,19	10,44 1,236	
II. 5 min.après pulv. sol.	205,5 (10') dr.118,7 g. 86,8	3,16	9,00	0,306	137,84	6,68	4,90	140,08	16,43 0,763	
III. 5 min.après pulv. sol. antigénique	320,7 (3') dr.115,3 g. 205,4	16,42	7,81	0,266	126,53	7,22	3,05	117,30	17,21 0,349	
IV.15 min.après pulv. sol. antigénique	302,7 (3') dr.153,7 g. 149,0	15,50	7,97	0,272	119,98	8,71	2,90	118,29	15,91 0,187	
V.30 min.après pulv. sol. antigénique	379,8 (3') dr. 147,9 g. 231,9	19,44	7,81	0,266	116,84	9,64	3,64	121,91	13,15 0,096	
VI.60 min.après pulv. sol. antigénique	181,4 (3') dr.84,5 g. 96,9	9,29	8,46	0,290	115,98	9,04	3,57	126,66	13,08 0,498	

TABLEAU 6.5 (suite)

Prélèvements	Poids total de mucus recolté en 3,5 ou 10 min	Débit sécré- toire	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Pro- téines	Mucine
	mg	mg.cm ⁻² min ⁻¹	o/oo NaCl	osmole	microéquivalents/gramme				mg.gr ⁻¹	unités D.O./ 100mg
Patient n° 8 - A... Anna, 44 ans										
A. <u>Crise allergique provoquée sans prémédication</u>										
I. 5 min.après pulv.sol. saline témoin	92,2 (10')	1,41	9,15	0,313	131,68	14,65	3,28	138,70	19,91	
II. 5 min.après pulv.sol. antigénique	232,8 (3')	11,92	7,95	0,272	125,81	8,10	2,87	123,70	14,81	
III. 15 min. " " "	236,5 (3')	11,97	7,79	0,266	122,74	8,69	2,36	121,28	15,55	
IV. 25 min. " " "	215,3 (3')	11,02	7,96	0,272	115,75	8,37	3,11	116,99	15,38	
V. 45 min. " " "	179,4 (3')	10,08	7,51	0,257	123,91	9,56	3,47	130,42	7,21	
B. <u>Crise allergique provoquée après une injection intra-musculaire de 50 mg.de doxergan</u>										
I. 5 min.après pulv. sol. saline témoin et 45 min. après doxergan	109,7 (10') dr. 44,0 g. 65,7	2,02	9,11	0,311	126,40	8,37	3,04	131,57	14,45	1,921
II. 5 min.après pulv.sol. antigénique et 60 min. après doxergan	270,2 (10') dr.143,2 g. 127,0	4,15	8,37	0,286	128,48	5,51	2,67	121,43	24,25	1,101
III. 20 min.après pulv.sol. antigénique	359,4 (10') dr.106,5 g. 252,9	5,52	7,69	0,290	127,98	7,58	2,05	135,03	14,68	0,872
C. <u>Crise allergique provoquée après une injection sous-cutanée de 0,5 mg d'atropine</u>										
I. 5 min.après pulv.sol. saline témoin (avant atropine)	180,8 (10') dr. 96,2 g. 84,6	2,78	9,04	0,309	130,43	14,23	3,75	138,72	11,82	0,518
II. 5 min.après pulv.sol. saline et 45 min.après atropine	89,0 (10') dr. 55,4 g. 33,6	1,36	9,52	0,326	126,99	6,28	4,75	133,52	38,64	2,155
III. 5 min.après pulv.sol. antigénique et 60 min. après atropine	276,8 (10') dr.151,5 g. 133,8	8,51	8,94	0,306	129,95	4,67	2,92	117,84	46,16	4,795
IV. 20 min.après pulv.sol. antigénique	283,1 (5') dr.151,5 g. 131,6	8,71	8,49	0,290	128,29	5,87	2,42	108,40	34,95	
V. 40 min.après pulv. sol. antigénique	185,3 (10') dr. 89,4 g. 95,9	2,85	8,74	0,299	134,21	5,18	2,72	103,56	41,40	3,826
VI. 60 min.après pulv.sol. antigénique	135,2 (10') dr. 89,4 g. 95,9	2,08	9,07	0,310	136,42	5,94	3,68	105,72	42,31	
D. <u>Crise allergique provoquée après pulvérisation locale de pantocaïne</u>										
I. 5 min.après pulv.sol. - saline témoin(avant pantocaïne)	289,9 (10') dr. 151,5 g. 138,4	4,46	7,89	0,270	113,48	13,18	1,87	132,98	8,52	
II. 5 min.après pulv.sol. de chl.pantocaïne	138,3 (10') dr. 89,4 g. 48,9	2,12	9,02	0,309	131,02	11,99	6,46	135,47	16,18	
III. 5 min.après pulv.sol. de chl.pantocaïne 0,5%	282,8 (3') dr. 151,5 g. 131,3	14,50	8,51	0,291	116,36	4,98	2,52	111,65	23,67	
IV. 15 min.après pulv. sol. antigénique	290,3 (5') dr. 151,5 g. 138,8	8,93	8,47	0,290	112,24	5,94	2,89	122,90	20,97	
V. 35 min.après pulv.sol. antigénique	319,2 (5') dr. 151,5 g. 167,7	9,82	7,94	0,272	106,03	6,95	3,06	122,19	19,41	
VI. 60 min.après pulv.sol. antigénique	192,8 (10') dr. 151,5 g. 41,3	2,96	8,24	0,282	132,58	6,76	3,07	125,85	18,47	

TABLEAU 6.5 (suite)

Prélèvements		Poids total de mucus récolté en 3 ou 10 min.	Débit sécrétoire mg.cm ⁻² min ⁻¹	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Pro- téines mg.gr ⁻¹	Mucine unités D.O./ 100 mg
				d/oo NaCl	osmole						
microéquivalents/gramme											
Patient n° 9 - N.... Simone, 21 ans											
A. Crise allergique provoquée sans prémédication											
I.	5 min.après pulv.sol. saline témoin	180,4 (10')	2,77	8,45	0,289	119,79	21,68	2,86	131,43	8,85	
II.	5 min.après pulv.sol. antigénique	697,3 (3')	35,69	7,84	0,268	117,34	13,67	2,43	112,78	29,36	
III.	15 min.après pulv.sol. antigénique	526,4 (3')	26,93	7,34	0,251	115,47	12,69	1,93	110,24	10,40	
IV.	30 min.après pulv.sol. antigénique	550,3 (3')	28,17	7,65	0,261	116,68	14,90	1,85	115,77	6,11	
V.	45 min. " " "	584,3 (3')	29,63	6,95	0,238	110,46	15,49	1,90	112,01	5,75	
VI.	60 min. " " "	531,0 (3')	26,92	7,43	0,254	109,72	14,99	1,80	113,07	4,11	
B. Crise allergique provoquée après une injection intra-musculaire de 50 mg de doxergan											
I.	5 min.après pulv. sol. saline témoin (avant doxergan)	285,0 (10') dr. 138,7 g. 146,3	4,38 4,26	7,96	0,272	108,10	14,66	2,49	135,93	7,28	0,250
II.	5 min.après pulv. sol. saline témoin et 45 min.après doxergan	143,5 (10') dr. 68,7 g. 74,8	2,20 2,11	9,47	0,324	119,54	13,71	4,22	146,99	12,58	0,618
III.	5 min.après pulv.sol. antigénique et 60 min après doxergan	581,4 (5') dr. 326,4 g. 255,0	17,88 20,08	8,18	0,280	106,86	11,34	2,54	115,21	12,97	2,116
IV.	20 min.après pulv.sol. antigénique	638,6 (5') dr. 322,7 g. 315,9	19,64 19,85	7,76	0,265	109,62	10,69	2,32	116,34	9,95	0,416
V.	60 min.après pulv.sol. antigénique	573,0 (5') dr. 326,2 g. 246,8	17,62 20,06	7,27	0,249	111,13	10,35	2,65	113,38	9,52	0,326
C. Crise allergique provoquée après une injection de 0,5 mg.d'atropine											
I.	5 min.après pulv.sol. saline témoin (avant atropine)	282,5 (10') dr.150,9 g. 131,4	4,31 4,64	7,74	0,261	118,11	18,28	3,19	131,19	4,41	0,143
II.	5 min.après pulv.sol. saline témoin et 45 min. après atropine	139,8 (10') dr. 51,4 g. 88,4	2,15 1,58	9,39	0,321	134,96	11,23	5,37	143,57	19,58	0,438
III.	5 min.après pulv.sol. antigénique et 60 min.après atropine	489,3 (3') dr.232,1 g. 257,2	24,81 23,77	8,26	0,282	115,35	6,10	3,22	112,60	35,02	1,931
IV.	25 min.après pulv.sol. antigénique	317,4 (3') dr.145,9 g. 171,5	16,26 14,78	7,72	0,264	108,20	8,81	3,29	110,73	21,43	0,765
V.	45 min.après pulv.sol. antigénique	224,2 (5') dr.122,2 g. 102,0	6,88 6,50	8,05	0,275	112,05	9,56	2,63	116,24	13,50	0,395
VI.	60 min.après pulv.sol. antigénique	290,1 (5')	8,92	7,29	0,249	109,89	11,44	2,09	112,26	9,38	

TABLEAU 6.6

Evolution de la concentration en mucine de la sécrétion nasale prélevée avant et après le contact antigénique local chez des patients sensibilisés aux pollens de graminées

Prélèvements	Fosse nasale droite			Fosse nasale gauche		
	Poids total sécrétion récoltée en 3 ou 10 min.	Débit sécré- toire	Mucine	Poids total sécrétion récoltée en 3 ou 10 min.	Débit sécré- toire	Mucine
	mg	mg.cm ⁻² min ⁻¹	unités DO/100 mg	mg	mg.cm ⁻² min ⁻¹	unités DO/100 mg
<u>Patient n° 1 : T.... André, 31 ans</u>						
I. avant contact antigénique	55,6 (10')	1,71	6,075	65,6 (10')	2,01	4,873
II. 5 min. après contact antigénique	96,9 (3')	9,92	4,528	137,8 (3')	14,11	3,303
III. 20 min. " " "	69,2 (3')	7,05	5,748	66,1 (3')	6,75	6,935
IV. 35 min. " " "	46,3 (3')	4,72	7,412	58,2 (3')	5,96	6,764
V. 70 min. " " "	67,3 (3')	6,89	5,709	89,2 (3')	9,12	4,689
<u>Patient n° 2 : D.... Françoise, 34 ans</u>						
I. avant contact antigénique	64,4 (10')	1,98	1,603	76,3 (10')	2,34	0,860
II. 5 min. après contact antigénique	102,7 (3')	10,52	0,807	112,4 (3')	11,48	0,752
III. 15 min. " " "	148,4 (3')	15,18	0,588	141,9 (3')	14,51	0,483
IV. 25 min. " " "	93,7 (3')	9,59	1,283	142,2 (3')	14,55	1,068
V. 50 min. " " "	63,7 (3')	6,49	1,258	118,3 (3')	12,12	0,804
VI. 70 min. " " "	60,1 (3')	6,12	0,690	133,0 (3')	13,61	0,213
<u>Patient n° 3 : M.... Guy, 32 ans</u>						
I. avant contact antigénique	87,4 (10')	2,68	0,709	106,4 (10')	3,27	0,293
II. 5 min. après contact antigénique	116,4 (3')	11,92	1,000	207,5 (3')	21,21	1,326
III. 30 min. " " "	122,2 (3')	12,52	0,753	85,2 (3')	8,73	0,599
<u>Patient n° 4 : C.... Léon, 22 ans</u>						
I. avant contact antigénique	47,3 (10')	1,45	2,879	57,1 (10')	1,75	0,500
II. 5 min. après contact antigénique	119,5 (3')	12,22	1,192	152,2 (3')	15,58	1,303
III. 25 min. " " "	84,9 (3')	8,69	2,826	85,5 (3')	8,75	0,635
IV. 50 min. " " "	51,4 (10')	1,58	1,590	60,8 (10')	1,87	0,940
<u>Patient n° 5 : H.... Jules, 35 ans</u>						
I. avant contact antigénique	117,3 (10')	3,60	0,371	116,0 (10')	3,56	0,625
II. 10 min. après contact antigénique	82,2 (3')	8,39	1,712	103,1 (3')	10,55	2,129
III. 20 min. " " "	105,3 (3')	10,78	0,913	158,5 (3')	16,21	0,819
IV. 35 min. " " "	107,4 (3')	10,98	0,742	113,4 (3')	11,58	1,012
V. 65 min. " " "	139,0 (3')	14,09	0,393	139,8 (3')	14,31	0,334
<u>Patient n° 6 : D.... Pierre, 18 ans</u>						
I. avant contact antigénique	140,8 (10')	4,33	0,348	146,5 (10')	4,50	0,236
II. 5 min. après contact antigénique	123,8 (3')	12,68	2,218	183,3 (3')	18,78	2,117
III. 10 " " " "	206,8 (3')	21,18	2,241	199,7 (3')	20,44	1,966
IV. 30 " " " "	162,3 (3')	16,61	0,423	129,9 (3')	13,28	0,608
V. 65 " " " "	101,3 (3')	10,37	0,202	93,7 (3')	9,59	0,455

TABLEAU 6.7

Evolution du débit sécrétoire et de la composition chimique du mucus nasal
au cours de la crise histaminique provoquée sans prémédication
puis après administration de doxergan, d'atropine ou de pantocaïne

Sujets	Prélèvements	Poids total de mucus récolté en 3 ou 10 min	Débit sécré- toire	Pression osmotique	Na	K	Ca	Cl	Pro- téines	
		mg	mg.cm ⁻² min ⁻¹	°/oo NaCl osmole	microéquivalents/gramme				mg gr ⁻¹	
<u>Crises histaminiques provoquées sans prémédication</u>										
1. R.L.	5 min. après pulv. sol. sal.	138,8 (10')	2,13	9,16	0,313	130,82	13,68	5,39	138,21	9,60
16 ans	5 min. après pulv. sol. hist.	161,1 (3')	8,22	8,54	0,292	111,68	16,26	4,42	122,05	20,78
	0,5 o/oo									
	20 min. " " " "	153,7 (3')	7,85	8,68	0,297	112,58	12,91	4,24	130,86	11,84
2. M.R.	5 min. après pulv. sol. sal.	103,4 (10')	1,59	9,92	0,340	135,61	18,89	6,91	145,94	11,85
35 ans	5 min. après pulv. sol. hist.	165,9 (3')	8,49	9,05	0,300	119,10	18,20	5,62	129,13	23,61
	0,5 o/oo									
	20 min. " " " "	149,1 (3')	7,62	8,64	0,296	105,91	18,53	4,02	127,85	15,54
3. M.Y.	5 min. après pulv. sol. sal.	106,0 (10')	1,63	9,54	0,326	119,88	16,01	4,56	138,25	12,95
52 ans	5 min. après pulv. sol. hist.	265,0 (3')	13,55	8,55	0,292	113,82	15,98	3,33	130,43	12,69
	0,5 o/oo									
	20 min. " " " "	198,5 (3')	10,15	9,09	0,311	116,08	14,97	3,32	130,18	11,09
4. X.A.	5 min. après pulv. sol. sal.	106,3 (10')	1,63	8,91	0,305	135,60	15,09	4,32	139,40	15,24
38 ans	5 min. après pulv. sol. hist.	176,4 (3')	9,02	8,23	0,282	115,66	16,63	3,32	129,89	23,42
	0,5 o/oo									
	20 min. " " " "	122,4 (3')	6,26	8,45	0,289	129,07	15,38	4,07	128,14	14,26
5. P.P.	5 min. après pulv. sol. sal.	97,05 (10')	1,50	9,75	0,314	130,69	24,56	6,66	143,29	21,94
21 ans	5 min. après pulv. sol. hist.	230,3 (3')	11,78	8,71	0,298	119,52	13,52	5,41	120,20	21,44
	0,5 o/oo									
	20 min. " " " "	204,1 (3')	10,45	8,60	0,294	117,14	12,74	5,19	223,99	19,16

TABLEAU 6.7 (suite)

Sujets	Prélèvements	Poids total de mucus récolté en 3 ou 10 min	Débit sécré- toire	Pression osmotique	Na	K	Ca	Cl	Pro- téines	
		mg	mg/cm ² min ⁻¹	°/oo NaCl osmole	microéquivalents/gramme				mg. g ⁻¹	
A. Crise histaminique sans prémédication										
6. D.J.C.	5 min.après pulv.sol.sal.	118,40 (10')	1,82	9,03 0,309	124,92	14,00	6,18	137,26	15,13	
20 ans	5 min.après pulv.sol.hist.	421,8 (3')	21,63	7,63 0,261	115,02	7,57	3,02	116,96	19,17	
	1 o/oo									
	20 min. " " " "	279,8 (3')	14,34	8,62 0,295	115,38	10,73	5,62	122,86	11,02	
B. Crise histaminique provoquée après injection s.c. de 0,5 mg d'atropine										
	5 min.après pulv. sol.sal.	140,4 (10')	2,16	8,98 0,307	125,21	16,74	4,63	144,60	17,00	
	5 min.après pulv. sol.sal.et	73,5 (10')	1,13	9,57 0,328	131,83	7,03	4,70	141,93	25,38	
	45 min.après atropine									
	5 min.après pulv. sol.hist.									
	1 o/oo et 60 min. après	225,8 (5')	6,94	8,38 0,287	120,56	4,82	3,46	113,98	41,48	
	atropine									
	20 min.après pulv.sol.hist.	119,10 (10')	1,83	9,36 0,360	120,50	7,94	4,56	125,31	35,11	
C. Crise histaminique provoquée après injection i.m. de 50 mg. de doxergan										
	5 min.après pulv.sol.sal.	190,6 (10')	2,93	8,96 0,306	119,11	14,97	3,86	136,51	10,57	
	5 min.après pulv.sol.sal.et	117,1 (10')	1,80	9,39 0,320	123,65	14,71	4,62	131,82	17,58	
	45 min.après doxergan									
	5 min.après pulv.sol.hist.									
	1 o/oo et 60 min.après	201,8 (10')	3,10	8,50 0,291	120,19	10,95	3,14	128,99	9,86	
	doxergan									
	20 min.après pulv.sol.hist.	216,1 (10')	3,32	9,53 0,326	122,03	12,80	3,93	126,35	9,69	
D. Crise histaminique provoquée après pulvérisation locale de pantocaïne à 0,5 o/o										
	5 min.après pulv.sol.sal.	158,9 (10')	2,44	9,05 0,310	126,43	16,30	4,00	140,05	12,10	
	5 min.après pulv.sol. de	138,7 (10')	2,13	9,25 0,316	127,59	11,17	3,22	138,70	15,21	
	pantocaïne à 0,5 o/o									
	5 min.après pulv.sol.Hist.	365,1 (3')	18,72	7,72 0,264	112,76	6,67	2,73	145,20	36,43	
	1 o/oo									
	20 min.après pulv.sol.hist.	150,9 (3')	7,73	8,57 0,293	119,94	9,06	2,84	121,92	16,65	

TABLEAU 6.7 (suite)

Sujets	Prélèvements	Poids total de mucus récolté en 3 ou 10 min	Débit sécré- toire	Pression osmotique		Na	K	Ca	Cl	Pro- téines
		mg	$\frac{\text{mg. cm}^{-2}}{\text{min}^{-1}}$	o/oo NaCl	osmole	microéquivalents/gramme				mg. gr ⁻¹
A. Crise histaminique sans prémédication										
7. B.M.	5 min. après pulv. sol. sal.	127,7 (10')	1,96	9,03	0,309	127,15	15,68	4,15	137,35	15,70
37 ans	5 min. après pulv. sol. hist.	441,1 (3')	22,62	7,33	0,251	119,66	8,63	3,19	126,85	8,72
	1 o/oo									
20 min.	" " " "	130,6 (5')	4,01	7,87	0,269	119,97	11,17	3,47	127,19	15,00
B. Crise histaminique provoquée après injection s.c. de 0,5 mg. d'atropine										
	5 min. après pulv. sol. sal.	108,6 (10')	1,67	8,96	0,307	127,23	17,60	3,86	140,18	11,82
	5 min. après pulv. sol. sal. et	60,2 (10')	0,92	9,17	0,314	129,14	8,10	4,21	143,20	35,74
	45 min. après atropine									
	5 min. après pulv. sol. hist.	152,7 (10')	2,34	8,66	0,296	127,91	9,20	3,75	113,43	33,06
	1 o/oo et 60 min. après atropine									
20 min.	après pulv. sol. hist.	89,9 (10')	1,38	8,97	0,307	126,75	7,02	3,89	137,39	31,46
	1 o/oo									
C. Crise histaminique provoquée après injection i.m. de 50 mg de doxergan										
	5 min. après pulv. sol. sal.	93,3 (10')	1,43	9,25	0,316	123,56	13,01	3,79	134,12	10,62
	5 min. après pulv. sol. sal. et	79,0 (10')	1,21	9,39	0,321	128,92	9,98	4,52	132,36	15,93
	45 min. après doxergan									
	5 min. après pulv. sol. hist.	182,9 (10')	2,81	8,57	0,293	116,73	6,65	4,29	120,05	7,47
	1 o/oo et 60 min. après doxergan									
20 min.	après pulv. sol. hist.	105,2 (10')	1,61	8,88	0,304	120,50	5,80	4,56	127,45	10,15
	1 o/oo									
D. Crise histaminique provoquée après pulvérisation locale de pantocaïne à 0,5 o/o										
	5 min. après pulv. sol. sal.	91,9 (10')	1,41	9,10	0,311	127,80	13,46	4,30	138,25	10,62
	5 min. après pulv. sol. pantocaïne à 0,5 o/o	127,8 (10')	1,96	9,31	0,319	125,24	9,65	2,40	134,17	12,51
	5 min. après pulv. sol. hist.	344,3 (3')	17,65	7,95	0,272	116,33	8,03	3,26	124,16	12,31
	1 o/oo									
20 min.	" " " "	287,5 (5')	8,84	8,18	0,280	112,61	10,02	4,56	129,74	7,77

TABLEAU 6.7 (suite)

Sujets		Prélèvements	Poids total de mucus récolté mg	Débit sécrétoire mg.cm ⁻² min ⁻¹	Mucine u. DO/100 mg
<u>Crise histaminique sans prémédication</u>					
8 V.C. J.C. 30 ans	5 min. après pulv. sol. saline		104,5 (10')	1,60	
			dr. 56,8		1,339
			g. 47,7		1,010
	5 min. après pulv. sol. Hist.0,5 o/oo		182,8 (3')	9,37	
			dr. 101,9		1,752
			g. 80,9		5,344
9 M.J. 37 ans	20 min. après pulv. sol. hist.0,5 o/oo		113,8 (3')	5,83	
			dr. 60,7		1,834
			g. 53,1		2,419
	5 min. après pulv. sol. saline		188,3 (10')	2,89	
			325,5 (3')		0,528
			205,9 (3')		1,857
	20 min. après pulv. sol. histam. 1o/oo			10,56	
					1,146

TABLEAU 6.7 (suite)

Sujets	Prélèvements	Poids total de mucus récolté mg	Débit sécrétoire mg.cm ⁻² min ⁻¹	Mucine u.DO/100 mg
<u>A.Crise histaminique sans prémédication</u>				
10. F.M. 36 ans	5 min. après pulv. sol. saline	123,7 (10')	1,90	
		dr. 62,0		1,849
		g. 59,7		1,952
	5 min. après pulv. sol. histaminique à l o/oo	398,1 (3')	20,39	
		dr. 156,8		1,623
		g. 241,3		0,781
	20 min. après pulv. sol. histaminique	152,0 (3')	7,75	
		dr. 78,4		1,059
		g. 73,6		1,662
	<u>B. Crise histaminique provoquée après injection s.c. de 0,5 mg. d'atropine</u>			
	5 min. après pulv. sol. saline	150,2 (10')	2,31	0,914
	5 min. après pulv. sol. sal. et 45 min. après atropine	81,4 (10')	1,25	3,936
5 min. après pulv. sol. hist.1 o/oo et 60 min. après atropine	316,0 (7')	6,94	4,225	
20 min. après pulv. sol. histam. 1 o/oo	138,6 (10')	2,13	4,082	
<u>C. Crise histaminique provoquée après injection I.M. de 50 mg. de doxergan</u>				
5 min. après pulv. sol. saline	137,0 (10')	2,10	0,764	
5 min. après pulv. sol. sal. et 45 min. après doxergan	111,1 (10')	1,70	1,100	
5 min. après pulv. sol. hist. 1 o/oo et 60 min. après doxergan	127,1 (10')	1,95	1,028	
20 min. après pulv. sol. histam. 1 o/oo	131,9 (10')	2,02	0,934	
<u>D. Crise histaminique provoquée après pulv. locale de pantocaïne à 0,5 o/o</u>				
5 min. après pulv. sol. saline	139,4 (10')	2,14	0,750	
5 min. après pulv. sol. sal. et 5 min. après pantocaïne	110,2 (10')	1,69	1,374	
5 min. après pulv. sol. histam. 1 o/oo	324,8 (3')	16,65	1,917	
20 min. après pulv. sol. histam. 1 o/oo	195,9 (3')	10,04	2,140	

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	11
------------------------	----

PREMIERE PARTIE

<i>Etude des caractères de perméabilité de l'épithélium respiratoire .</i>	17
<i>Chapitre premier. — Matériel biologique et dispositif expérimental .</i>	19
<i>Chapitre II. — Les potentiels bioélectriques de l'épithélium respiratoire — Mise en évidence des caractères de perméabilité passive de l'épithélium</i>	38
<i>Chapitre III. — Echanges de matière à travers l'épithélium respiratoire — Mesure des flux de sodium, de potassium et de chlore.</i>	73
Conclusions de la première partie	100

DEUXIEME PARTIE

<i>Etude de la composition chimique du mucus nasal</i>	105
<i>Chapitre IV. — La composition chimique du mucus nasal normal .</i>	107
<i>Chapitre V. — Le contrôle nerveux de la sécrétion nasale — Effets de l'acétylcholine, de l'adrénaline, de la noradrénaline et de quelques antimétabolites du système nerveux autonome sur la composition chimique du mucus nasal</i>	145
<i>Chapitre VI. — La composition chimique du mucus nasal au cours de la crise de coryza spasmodique. Etude pathogénique de la crise</i>	158
Conclusions de la deuxième partie	196
Considérations générales	198
Résumé	205
Bibliographie	210
Appendice : tableaux	217

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

Ignorance of Library's rules does not exempt
violators from penalties.

50M-10-63-5632

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

Imprimé en Belgique

Des presses des Publications ACTA MEDICA BELGICA
Dir. : Jos. HILGERS, 44, Berensheide, Bruxelles 17 - Tél. 48.21.10